

Aus der Hämatologisch-Onkologischen Schwerpunktpraxis am Isartor,
München und dem EPNET-Zentrum München
apl. Prof. Dr. med. Petro E. Petrides

**Akute Porphyrrien - eine monozentrische
Langzeitanalyse der
biochemischen, molekulargenetischen und
klinischen Daten von 62 Betroffenen**

Dissertation
zum Erwerb des Doktorgrades der Medizin
an der Medizinischen Fakultät der
Ludwig-Maximilians-Universität München

vorgelegt von
Olivia Anne Bronisch
aus
München
2019

Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät der Universität München

Berichterstatter : Prof. Dr. Petro E. Petrides

Mitberichterstatter: Prof. Dr. Ralf Schmidmaier
Prof. Dr. Elke Holinski-Feder
Prof. Dr. Berthold Koletzko

Dekan: Prof. Dr. med. dent. Reinhard Hickel

Tag der mündlichen Prüfung: 27.06.2019

Inhaltsverzeichnis

1. Einleitung	4
2. Probanden und Methoden	34
3. Ergebnisse	44
4. Zusammenfassung der Ergebnisse	92
5. Diskussion	96
6. Zusammenfassung	108
7. Literaturverzeichnis	111
8. Eigene Veröffentlichungen	118
9. Abkürzungsverzeichnis	119
10. Danksagungen	120

1. Einleitung

1.1. Grundlagen

1.1.1. Die Porphyrien: Übersicht

Bei den Porphyrien handelt es sich um eine Gruppe extrem seltener genetischer Erkrankungen der **Hämbiosynthese**, die jeweils auf einen bestimmten Enzymdefekt zurückzuführen sind. Durch den partiellen Enzymdefekt kann es zu einer Akkumulation von **Zwischenprodukten** des Hämstoffwechsels kommen. Je nachdem, welche Produkte akkumulieren, entstehen unterschiedliche Krankheitsbilder, die nach Art der klinischen Zeichen und Symptome in akute und chronische Porphyrien unterteilt werden.

Zu den **akuten Porphyrien** gehören - in absteigender Häufigkeit - die akute intermittierende Porphyrie (AIP), die Porphyria variegata (PV), die hereditäre Koproporphyrie (HKP) und die δ -ALA-Dehydratase-Mangel-Porphyrie.

Zu den **chronischen Porphyrien** gehören die Porphyria cutanea tarda (PCT), die hepatoerythropoietische Porphyrie (HEP), die kongenitale erythropoietische Porphyrie (KEP) und die erythropoietische Protoporphyrie (EPP), die in dieser Arbeit nicht behandelt werden.

Als **seltene Erkrankungen** werden die akuten Porphyrien zu den Waisenerkrankungen gezählt. Als Waisenerkrankungen („orphan diseases“) bezeichnet man Erkrankungen, die selten auftreten, wobei eine allgemein gültige klare Definition fehlt und die unterschiedlichen Angaben in einem Bereich zwischen 1 und 8 Betroffenen / 10 000 Einwohner (Europäische Union: < 5 / 10 000) liegen (Aronson, 2006).

Voraussetzung für das Verständnis der einzelnen Porphyriefformen ist die Kenntnis des Ablaufes der Hämbiosynthese und der Funktion von Häm im Stoffwechsel (Übersicht bei Bonkovsky et al. 2013).

1.1.2. Biochemische Grundlagen

1.1.2.1. Häm: Struktur und Funktion

Häm spielt eine entscheidende Rolle für unterschiedliche biochemische Prozesse im Körper: Zum einen für die Funktion der Hämproteine **Hämoglobin** und **Myoglobin**, zum anderen als Bestandteil der ubiquitär vorkommenden **hämhaltigen Enzyme** (Cytochrome).

Häm dient dabei als Eisen-tragende prosthetische Gruppe. Durch diese sind Hämoglobin und Myoglobin in der Lage, Sauerstoff zu transportieren und zu speichern. Die Cytochrome können mit Hilfe von Häm Redoxreaktionen ausführen. Als **Cytochrom P450-Enzyme** sind sie entscheidend am Medikamentenabbau beteiligt. Diese Enzyme sind induzierbar, das heißt bei vermehrtem Bedarf (zum Beispiel durch Einnahme eines Medikamentes) wird ihre Synthese den Bedürfnissen angepasst.

Häm besteht aus einem zentralen Eisen-Ion und einem Porphyrin-Molekül aus vier pyrrolischen Gruppen (Abb.1).

Eine Eigenschaft der Porphyrine, die auch für die Diagnostik von Bedeutung ist, ist die **Fluoreszenz**, die auf der spezifischen chemischen Struktur der Moleküle beruht. Werden die Porphyrine durch Licht der SORET-Bande (400-420 nm Wellenlänge) angeregt, emittieren sie rotes Licht. Dies führt zu dem charakteristisch rot gefärbten Urin, der sehr häufig bei Porphyrie-Patienten im Schub beobachtet wird.

Mit Hilfe der sogenannten **Fluoreszenzdiagnostik** können auch krankheits-spezifische Porphyrine im Blut nachgewiesen werden.

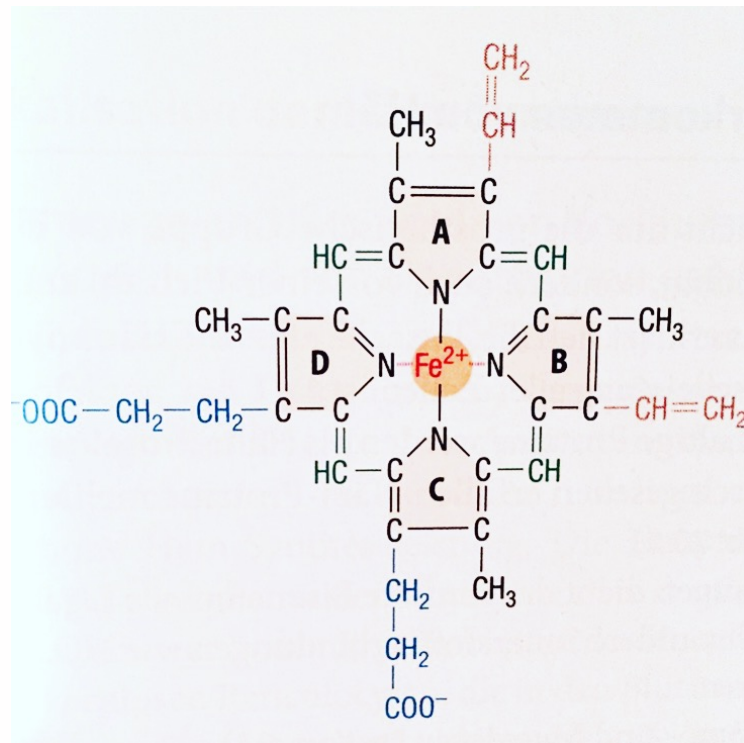


Abb. 1: Molekülstruktur von Häm (aus Müller M., Blum H.E., Petrides P.E.: Porphyrine - Synthese und Abbau in: Löffler/Petrides Biochemie und Pathobiochemie. Hrsg.: Heinrich, P.C., Müller M. & Graeve, L. (2014). Springer-Verlag)

1.1.2.2. Hämbiosynthese

1.1.2.2.1. Ablauf der Hämbiosynthese

Die Biosynthese von Häm findet zum einen im **Knochenmark** (80%) statt, wo sie für die Hämoglobinbildung in Erythroblasten von Bedeutung ist, zum anderen wird Häm in der **Leber** (20%) gebildet (Casanova-Gonzalez et al., 2010), wo es für die Funktion von hämhaltigen Enzymen benötigt wird (Bonkovsky et al., 2013).

Die Hämbiosynthese aus Glycin und Succinyl-CoA erfolgt in **acht enzymatischen Schritten**. Jedes der daran beteiligten Enzyme kann durch einen partiellen Gendefekt in seiner Funktion eingeschränkt sein.

Zunächst wird im ersten Schritt der Hämbiosynthese, der auch geschwindigkeitsbestimmend für den gesamten Reaktionsablauf ist, aus Glycin und Succinyl-CoA

unter Katalyse durch das Schlüsselenzym δ -Aminolävulinsäure-Synthase δ -Aminolävulinsäure (δ -ALA oder δ -ALS) gebildet (Abb.2). Im zweiten Schritt werden, katalysiert durch die δ -Aminolävulinsäure-Dehydratase, zwei Moleküle δ -Aminolävulinsäure zu einem Molekül Porphobilinogen (PBG) kondensiert (Abb.3). Die **PBG-Desaminase** ist verantwortlich für die Umwandlung von 4 Molekülen PBG zu dem linearen Tetrapyrrol Hydroxymethylbilan (deshalb auch als HMB-Synthase bezeichnet). Cofaktor dieses Reaktionsschrittes ist Dipyrrromethan. Durch eine nichtenzymatische Zyklisierung entsteht Uroporphyrinogen I. Aufgrund eines physiologischen Überschusses von Uroporphyrinogen-III-Synthase spielt der nichtenzymatische Reaktionsweg jedoch eine untergeordnete Rolle und das III-Isomer überwiegt. Das fünfte Enzym der Hämbiosynthese, die Uroporphyrinogen-Decarboxylase, führt über die Decarboxylierung von vier Acetat-Substituenten an den β -Kohlenstoffen zu Methylgruppen zu dem tetra-carboxylierten Koproporphyrinogen III. Durch die oxidative Decarboxylierung von zwei der Propionat-Seitenketten an den Betapositionen entstehen die Vinylgruppen des Protoporphyrinogen IX (**Koproporphyrinogen-Oxidase** (KPOX)). Durch die **Protoporphyrinogen-Oxidase** (PPOX) wird Protoporphyrinogen IX dann in einer 6-Elektronen-Oxidation in Protoporphyrin IX umgewandelt. Schließlich wird im letzten Schritt der Hämbiosynthese Eisen mit Hilfe der Ferrochelatase in Häm eingebaut (Abb.4).

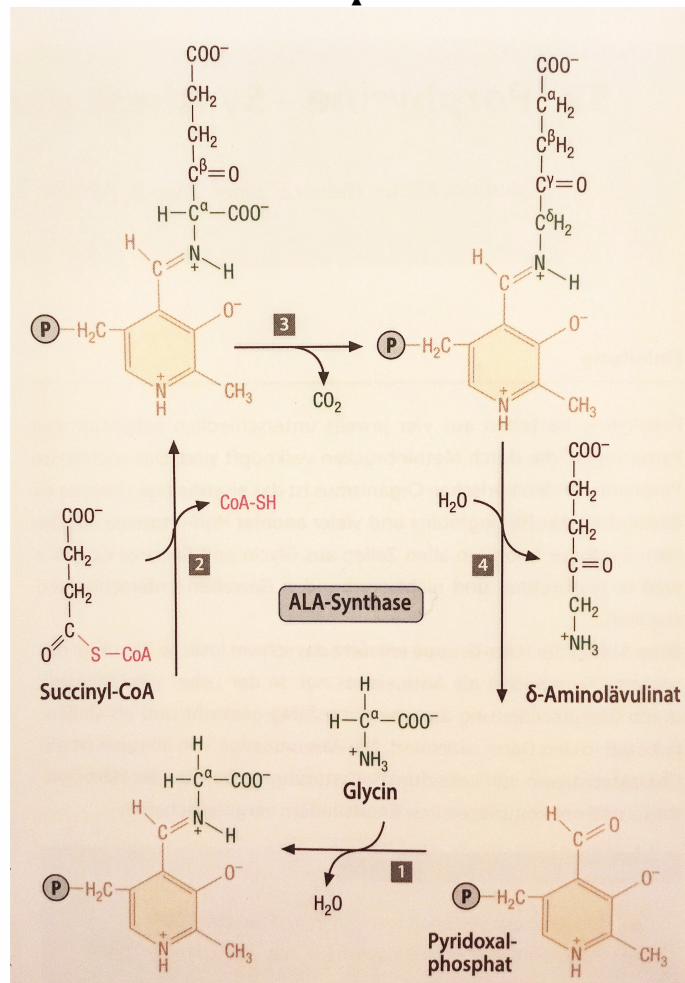


Abb. 2: Erster Reaktionsschritt der Hämbiosynthese (aus Müller et al., 2014)

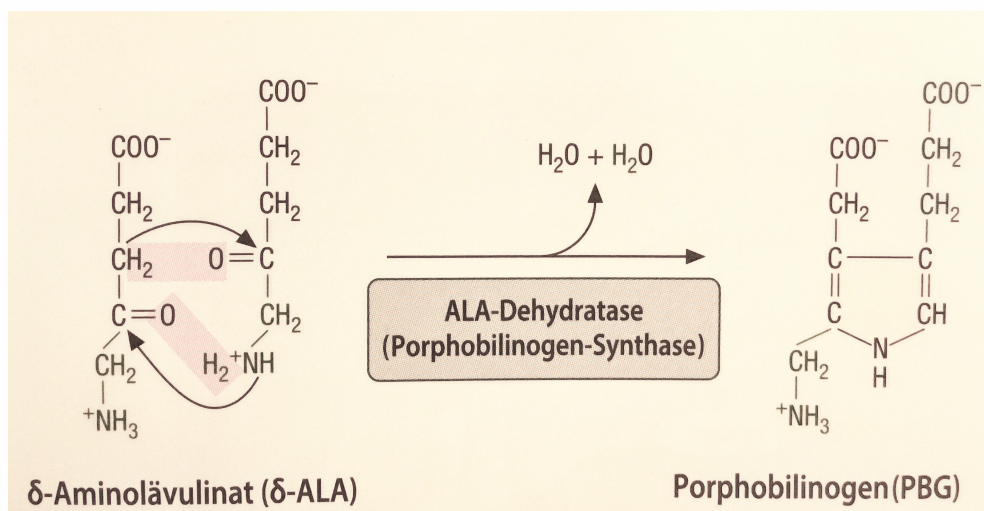


Abb. 3: Zweiter Reaktionsschritt der Hämbiosynthese (aus Müller et al., 2014)

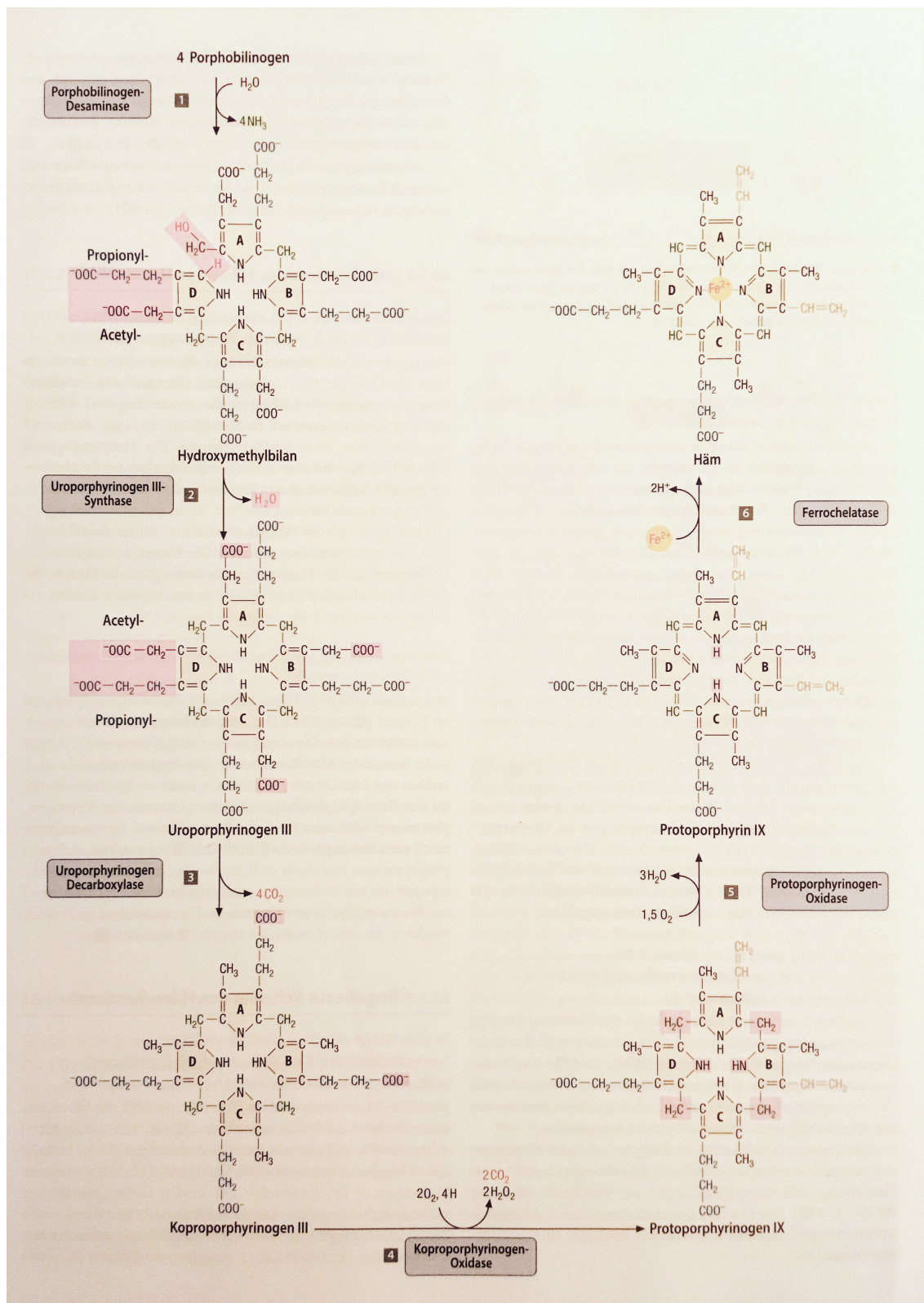


Abb. 4: Reaktionsschritt 2-8 der Hämbiosynthese (aus Müller et al., 2014)

1.1.2.2.2. Regulation der Hämbiosynthese

Die Regulation der Hämbiosynthese unterliegt verschiedenen Einflüssen, wobei aufgrund des unterschiedlichen funktionellen Einsatzes des in Knochenmark und Leber synthetisierten Häms unterschiedliche Regulationsmechanismen wirken.

Unter normalen Bedingungen ist die Synthese aufgrund der Autoregulation genau dem kontinuierlichen Umsatz von Häm angepasst. Bei erhöhtem Bedarf an Häm (z.B. durch medikamenteninduzierte CYP450-Synthese) greift die Alloregulation, um diesen zu decken.

Das **Schlüsselenzym** der Hämbiosynthese, das den ersten und zugleich geschwindigkeitsbestimmenden Schritt des Synthesewegs katalysiert, ist die **δ-ALA-Synthase** (δ-ALAS). Durch ihre beiden Isoformen, die ubiquitär vorkommende δ-ALA-Synthase-1 (δ-ALAS-1) und die ausschließlich im Erythroblasten vorkommende δ-ALA-Synthase-2 (δ-ALAS-2), ist die Möglichkeit einer gewebespezifischen Regulation der Hämbiosynthese gegeben. Diese erlaubt es, die Hämbiosynthese an den jeweils unterschiedlichen Bedarf an Häm in Knochenmark und Leber anzupassen.

Entscheidend für die Regulation der hepatischen δ-ALAS-1 ist der **negative Feedback-Mechanismus** von Häm auf das Enzym, der auch die Grundlage für die Therapie der akuten Porphyrrien mit Häm darstellt. Häm bewirkt hierbei eine Unterdrückung der Gentranskription von δ-ALAS-1, einen beschleunigten Abbau der mRNA und einen erschwerten Transport von Prä-δ-ALAS-1 ins Mitochondrium. Außerdem vermittelt Häm einen Abbau von δ-ALAS-1 im Mitochondrium.

Indirekt wird die δ-ALAS-1 durch Medikamente und chemische Verbindungen und eine damit einhergehende Expression von CYP450 und einen erhöhten Bedarf an Häm induziert. Inzwischen ist aber auch eine direkte Induktion des δ-ALAS-1 Gens mittels nukleärer Rezeptoren bekannt (Bonkovsky et al. 2013).

Die genauen Mechanismen des Einflusses von Alkohol, Sexualhormonen (Alloregulation) und körperlichem sowie psychischem Stress auf die Regulation der Hämbiosynthese konnten bislang noch nicht geklärt werden.

Der Effekt von Fastenkuren auf die Hämbiosynthese lässt sich durch eine Hochregulation des Transkriptionsfaktors PGC-1α und daraus resultierend einer erhöhten Transkription des δ-ALAS-1-Gens erklären.

Außerdem lässt sich auch eine circadiane Regulation der δ -ALAS-1-Expression nachweisen.

Die Expression der δ -ALAS-2 im Knochenmark dagegen unterliegt anderen Regulations-Mechanismen: hier spielt unter anderem eine Empfindlichkeit für hypoxische Zustände und eine Abhängigkeit vom Eisenstatus in den Erythroblasten eine wichtige Rolle (wichtige Faktoren für die Hämoglobinsynthese).

1.2. Die akuten Porphyrien

(Tab. 2 (S.29) bietet einen Überblick über die wichtigsten praxisrelevanten Fakten.)

1.2.1. Einteilung der akuten Porphyrien

1.2.1.1. Akute intermittierende Porphyrie (AIP)

Die häufigste akute Porphyrie ist die akute intermittierende Porphyrie (AIP), die mit einer Inzidenz von etwa 1:10 000 Genträgern auftritt (Petrides, 1997) und autosomal-dominant vererbt wird.

Ursache dieser Porphyrieform ist der durch einen Gendefekt verursachte partielle Mangel des dritten Enzyms der Hämbiosynthese, der PBG-Desaminase.

Die PBG-Desaminase ist ein Protein mit 361 Aminosäuren und bekannter dreidimensionaler Struktur (Abb. 5).

Das Gen auf Chromosom 11q23.3 besteht aus 15 Exons und 14 Introns. Die gewebespezifische Transkription führt zur Ausbildung von zwei **gewebsspezifischen Isoenzymen** (Grandchamp et al., 1987). Zwei unterschiedlich lokalisierte Promotoren sind die Ursache für das Vorkommen der ubiquitär synthetisierten größeren Isoform (Exon 1 und Exon 3-15, 361 Aminosäuren) und der lediglich in Erythroblasten gebildeten kleineren Isoform (Exon 3-15, 344 Aminosäuren).

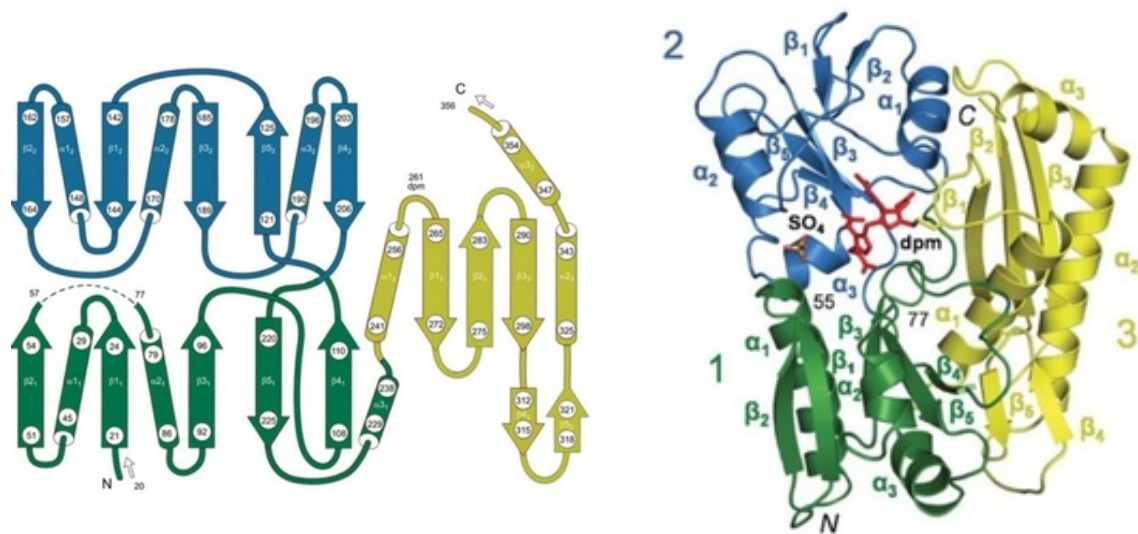


Abb. 5: Sekundär- und Tertiärstruktur der Porphobilinogendesaminase (Quelle: <http://www.biochemj.org/content/420/1/17.figures-only>)

Die erste Mutationsanalyse einer Familie mit AIP in Deutschland wurde vor fast 20 Jahren in München publiziert (Petrides, 1998). Sechs Jahre später beschrieb dieselbe Arbeitsgruppe an der Charité Berlin zwanzig Mutationen, von denen elf zuvor noch nicht beschrieben waren (Brasch et al. 2004).

Bis zum Jahre 2006 waren 301 Mutationen und 21 Polymorphismen im PBG-Desaminase-Gen bekannt (Hrdinka et al., 2006); aktuell sind es über 400 Mutationen (Chen et al., 2016). In einzelnen Fällen ist es schwierig, zwischen pathogenen Mutationen und nicht-pathogenen Polymorphismen zu unterscheiden.

Die häufigen Mutationen R173Q und G111R wurden in der Schweiz und Argentinien als Hotspots beschrieben (Schneider-Yin et al., 2004; Cerbino et al. 2015).

Die meisten Mutationen kommen aber nur bei einzelnen Familien vor und werden deshalb als **private Mutationen** bezeichnet.

1.2.1.2. Porphyria Variegata (PV)

Bei der PV ist das Gen der **Protoporphyrinogen-Oxidase** (PPOX) von einer Mutation betroffen. Dieses Enzym wandelt Protoporphyrinogen IX in Protoporphyrin IX um. Das Protein besteht aus 477 Aminosäuren. Das dazugehörige Gen liegt auf Chromosom 1q22-23 und enthält 1 nicht-kodierendes und 12 kodierende Exons (Méndez et al., 2011).

Bis 2011 sind ca. 130 verschiedene Mutationen beschrieben worden (Méndez et al., 2011). Die Reduktion der Enzymaktivität führt bei vermehrter Hämbiosynthese zum Anstau der Vorstufen. Gleichzeitig treten aber auch Protoporphyrine in das Blut über und lagern sich in der Haut ab, sodass bei dieser Form der Porphyrie auch Hautsymptome wie Blasenbildung (Abb. 6) auftreten können.

Häufig sind die Schübe, die bei PV beobachtet werden, milder im Verlauf als diejenigen, die bei AIP-Patienten auftreten.



Abb. 6: Läsionen der Haut bei einer Patientin mit PV (aus Petrides et al., 2015)

1.2.1.3. Hereditäre Koproporphyrie (HKP)

Bei der autosomal-dominant vererbten hereditären Koproporphyrie (HKP) kommt es aufgrund der auf ca. 50% reduzierten Aktivität des Enzyms KPOX zu einem Anstieg von Koproporphyrinen im Stuhl und in geringerer Ausprägung auch im Urin. Während eines Schubes sind - wie bei der AIP und PV - δ -ALA und PBG im Urin erhöht

(Kühnel et al., 2000). Verglichen mit der AIP verlaufen die Schübe meist milder. Außerdem kann es bei der HKP auch zum Auftreten von kutanen Symptomen kommen, die dann meist lichtexponierte Stellen wie zum Beispiel das Gesicht betreffen.

Die Behandlung im Schub erfolgt ähnlich wie bei der AIP. Allerdings spielt aufgrund der kutanen Manifestationen auch ein guter Lichtschutz eine entscheidende Rolle.

1.2.1.4. DOSS-Porphyrie

Der DOSS-Porphyrie liegt ein δ -ALA-Dehydratase-Mangel zugrunde. Bei den betroffenen Patienten ist primär ein Anstieg von δ -ALA (δ -ALS) charakteristisch.

Bisher wurden in der Literatur weltweit erst 12 Patienten beschrieben (Doss et al., 2004).

1.2.2. Mechanismus der Schubentstehung

Normalerweise ist durch den Defekt, der bei der AIP vorliegt, die PBG-Desaminase **auf 50%** reduziert, da ein Gen (entweder das mütterliche oder das väterliche) mutiert ist, das andere aber intakt ist. Dies reicht im Allgemeinen unter normalen Bedingungen für die Hämbiosynthese aus. Eine Studie in Frankreich, bei der Blutspender auf Mutationen im PBG-Desaminasegen getestet wurden, zeigte, dass der Anteil an asymptomatischen Genträgern sehr hoch ist. In Frankreich sollen etwa 35000 von einem Gendefekt der Porphobilinogendesaminase betroffen sein, ohne Symptome zu entwickeln (Nordmann et al., 1997). Ist aber der Bedarf an Häm zum Beispiel durch die vermehrte Synthese von hämhaltigen Cytochrom-P450-Enzymen gesteigert, entstehen vermehrt die Vorstufen δ -ALS und PBG, die aber durch die 50-prozentige Engstelle nicht schnell genug verarbeitet werden können und deshalb akkumulieren. Sie verteilen sich im Körper und üben akut eine toxische Wirkung aus (Abb.7). Dies wird als **akuter Schub** bezeichnet.

Vor allem δ -ALS wirkt neurotoxisch (Bonkovsky et al., 2013). Die Folgen der Neurotoxizität lassen sich beispielsweise durch pathologische Ergebnisse in der Elektromyographie und Nervenleitgeschwindigkeitsmessung abbilden.

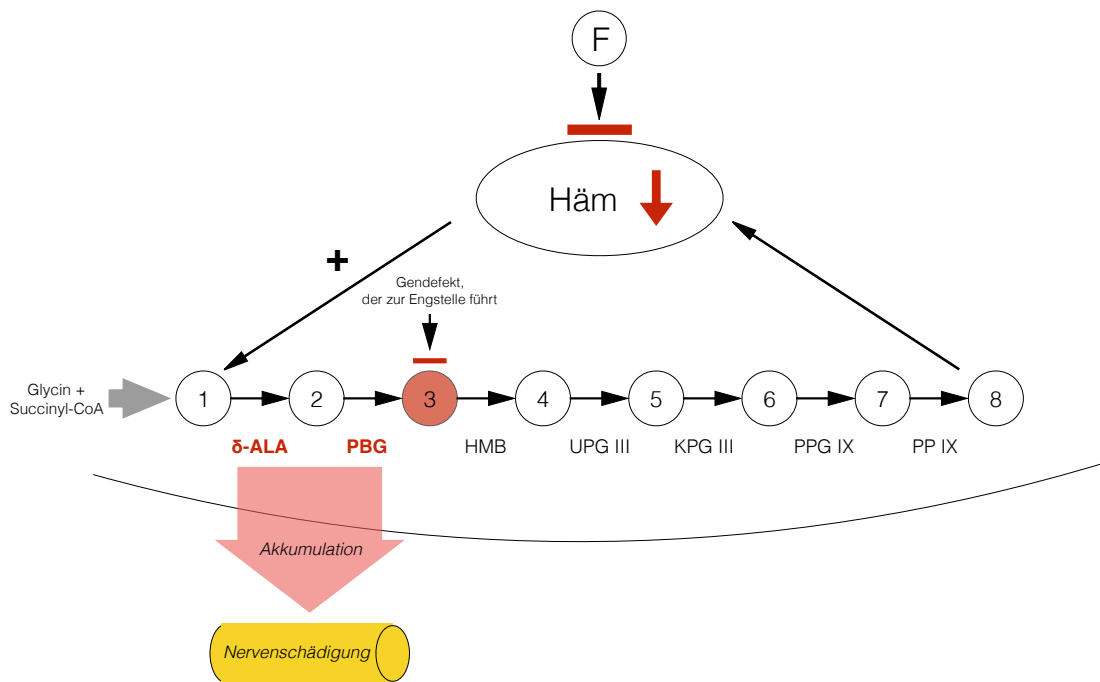


Abb. 7: Darstellung der defekten Hämbiosynthese bei akuter intermittierender Porphyrie

F=Faktoren, die zu einem relativen Häm-Mangel führen (z.B. Medikamente, die Cytochrom P450 induzieren)

1-8 = Enzyme der Hämbiosynthese

1 = δ -Aminolävulinsäure-Synthase, die durch den erniedrigten Häm-Spiegel als Schlüsselenzym aktiviert wird und so zu einer vermehrten Produktion von δ -ALA (δ -ALS) führt, das in PBG umgewandelt wird

3 = auf 50% der Aktivität reduzierte PBG-Desaminase, die mit dem vermehrten Angebot von PBG überfordert ist, was zu einer Akkumulation der beiden ersten Produkte des Hämsyntheseweges führt. Diese treten in den Extrazellulärraum aus und lagern sich in Nervengewebe ab, wo sie zu Schädigungen führen.

1.2.3. Auslösende Faktoren

Da die Penetranz des Gendefekts gering ist, entwickeln nur 10-20% der Genträger während ihres Lebens Symptome (Bonkovsky et al., 2013), sodass die Häufigkeit symptomatischer Genträger 1:100.000 beträgt.

In den meisten Fällen treten Schübe erst **nach der Pubertät** auf (Besur et al., 2015), Ausnahmen sind jedoch beschrieben (Bolia et al., 2014).

Bei niedriger Penetranz kommt es häufiger bei **weiblichen** Anlageträgern zur Stoffwechselentgleisung mit Auftreten akuter Symptome. Auch schwere Verläufe der Erkrankung mit **rezidivierenden Schüben** finden sich häufiger bei Frauen.

Verschiedene Faktoren können bei Anlageträgern akute Porphyrieschübe auslösen. Dabei sind in vielen Fällen die Mechanismen, die nach Exposition gegenüber einem Risikofaktor zum Schub führen, anhand physiologischer und pathophysiologischer Grundkenntnisse gut nachvollziehbar.

Als wichtigste schubauslösende oder **porphyrinogene** Agenzien sind eine Reihe von Medikamenten bekannt, die meist über die Induktion von Cytochrom-P450-Enzymen die Hämsynthese stimulieren. Allerdings ist inzwischen auch eine direkte Beeinflussung der Hämbiosynthese durch Medikamente bekannt, die das δ -ALAS-1 Gen mittels nukleärer Rezeptoren induzieren (Bonkovsky et al., 2013).

Zu den porphyrinogenen Medikamenten gehören **Barbiturate** (heute nur noch selten eingesetzt), das Sedativum Meprobamat, die **Antikonvulsiva** Carbamazepin, Phenytoin und Valproinsäure, die **Analgetika** Diclofenac und Phenylbutazon, das Antimykotikum Griseofulvin, und Sulfonamidantibiotika (Tab.1). Auch pflanzliche Heilmittel können Schübe auslösen, da auch diese Stoffe enthalten, die über Cytochrom-P450-Enzyme abgebaut werden. Akute Schübe, die auf die Einnahme von Medikamenten zurückzuführen sind, treten innerhalb von Stunden oder Tagen nach Beginn der Medikamenteneinnahme auf. Direkt nach Einnahme aufgetretene Reaktionen sollten kritisch hinterfragt werden, da sie meist anders einzuordnen sind (z.B. als allergische Symptomatik) (Petrides et al., 2015; Petrides, 2016).

Auch **Alkohol** und **Nikotin** stellen mögliche Auslösefaktoren für die Erkrankung dar. Zigarettenrauch enthält viele Stoffe, die Cytochrom-P450-Enzyme induzieren können (Petrides et al., 2015).

Bei Frauen kann häufig ein **zyklusassoziertes Auftreten der Schübe** beobachtet werden, das auf die schubauslösende Wirkung insbesondere von Progesteron zurückzuführen ist (Besur et al., 2015).

Während Hormone insbesondere bei der AIP als auslösende Faktoren eine wichtige Rolle spielen, scheinen bei der PV die Medikamente als Auslöser im Vordergrund zu stehen (Hift et al., 2005).

Trotz der hormonellen Umstellungen mit erhöhter Produktion von Östrogenen und Progesteron, die mit einer Schwangerschaft einhergehen, werden in dieser Zeit selten schwere Schübe beobachtet, sondern eher in der postpartalen Phase (Besur et al., 2015).

Zu beobachten sind auch Schübe, die in zeitlichem Zusammenhang mit psychischem oder körperlichem Stress (z.B. Infektionen) auftreten (Petrides et al., 2015).

Tabelle 1: Medikamente, die einen Porphyrieschub auslösen können			
Stoffklasse	generischer Name	Handelsname	Cytochrominduktion
Analgetika	Diclofenac	Voltaren® Allvoran® Jutafenac® etc.	wird über CYP3A4 abgebaut
	Phenylbutazon	Ambene® Exrheudon OPT® etc.	wird über CYP2C19, CYP2C9 abgebaut
Antibiotika: Sulfonamide	z.B. Sulfasalazin	Azulfidine® etc.	wird über CYP2C9 abgebaut
Antikonvulsiva	Carbamazepin	Carbaflux® Carbagamma® Finlepsin® etc.	induziert v.a. CYP3A4
	Phenytoin	Epanutin® Phenhydantoin® Zentropil® etc.	induziert CYP3A4, CYP2C19
	Valproinsäure	Convulex® Convulsofin® Ergenyl® etc.	wird über CYP3A4 abgebaut
Antimykotikum	Griseofulvin	Likuden®	induziert CYP3A4
Anxiolytikum	Meprobamat	Microbamat® Meprotil® Miltan® etc.	induziert CYP3A4
Schlafmittel	Barbiturate z.B. Thiopental	Trapanal®	induziert CYP3A4

1.2.4. Klinische Zeichen und Symptome des akuten Schubes

Das klinische Erscheinungsbild der einzelnen akuten Porphyriformen ist ähnlich.

Ein häufiges klinisches Zeichen, das zur Verdachtsdiagnose einer akuten Porphyriforme führen kann, ist die **Rotverfärbung des Urins**.

Fast alle Symptome, die im Rahmen eines akuten Schubes auftreten, sind auf Effekte auf das **Nervensystem** zurückzuführen, die zentral, peripher und autonom auftreten können.

Die Symptome der akuten Porphyriformen sind jedoch eher unspezifisch, was die Diagnosestellung erschwert und häufig über Jahre verzögert.

Typisch ist die **Symptom-Trias** aus abdominellen Schmerzen, zerebralen Symptomen und peripherer Neuropathie, die jedoch keineswegs in allen Fällen so anzutreffen ist (Petrides et al., 2015).

Wie oben erwähnt, kann eine Rotverfärbung des Urins wegweisend sein: bei physiologischen pH-Werten und Temperaturen und in der Gegenwart von Sauerstoff sind Porphyrinvorstufen (die farblos sind) instabil und oxidieren spontan zu Porphyrinen. Porphyrine sind planare Moleküle, die durch ihr System konjugierter Doppelbindungen zur Absorption von Licht mit einer Wellenlänge von 400-420 nm (SORET-Bande) und zur Emission von Licht (Fluoreszenz) in der Lage sind.

Häufigstes Symptom sind **abdominelle Schmerzen**, die oft kolikartig auftreten und auf eine autonome viszerale Neuropathie zurückzuführen sind. Meist betreffen die Beschwerden den Unterbauch und dauern Stunden bis Tage an. Es kommt zu Übelkeit, Erbrechen und Obstipation. Außerdem finden sich häufig eine ileusähnliche Symptomatik und eine Herabsetzung der Magenmotilität.

Von einzelnen Patienten werden auch Schmerzen im Bereich der Extremitäten und des Rückens beschrieben.

Das klinische Bild wird außerdem von Tachykardien und labilem Hypertonus bestimmt, die auf autonomen Dysfunktionen beruhen.

Eindrücklich ist die **psychische Komponente** des Krankheitsbilds, die mit Symptomen eines hirnorganischen Psychosyndroms wie depressiven Verstimmungen, paranoiden Psychosen, Delir oder Koma ein weites Spektrum von Erscheinungsformen aufweist.

Ebenfalls Ausdruck zerebraler Funktionsstörungen sind zentrale **Mono- oder Hemiparesen**.

Bei einzelnen Patienten kann eine generalisierte Schwäche rasch voranschreiten und in eine Tetraplegie und in einigen der Fälle in eine akute respiratorische Insuffizienz, eine der lebensbedrohlichen Komplikationen akuter Schübe, übergehen (Besur et al., 2015). Motorische Funktionseinschränkungen betreffen in der Regel eher proximale als distale Muskeln, wobei es häufiger zu neurologischen Schädigungen der oberen als der unteren Extremitäten kommt (Bonkovsky et al., 2013).

Ausdruck der zerebralen Beteiligung, die auch in der Bildgebung nachgewiesen werden kann, ist das **Posteriore Reversible Enzephalopathie-Syndrom (PRES)**, bei dem es zu multifokalen, vasogenen Hirnödemen kommt. Im MRT finden sich Signalintensitätssteigerungen in Marklager und Kortex. Es kann eine kortikale Blindheit mit komplettem Visusverlust auftreten. Das PRES ist jedoch nicht spezifisch für Porphyrie-Schübe, sondern findet sich auch im Rahmen anderer Erkrankungen wie z.B. bei Eklampsie und Autoimmunerkrankungen und nach der Gabe bestimmter Chemotherapeutika.

Zu den zentralnervösen Symptomen wird auch das Auftreten epileptischer Anfälle gezählt.

Bei einigen Patienten kann es im Schub zum Syndrom der inadäquaten Adiuretin - Ausscheidung (SIADH), auch bekannt als **Schwartz-Bartter-Syndrom**, kommen, bei dem eine renale Wasserretention zu einer sekundären **Hyponatriämie** führt. Starke Erniedrigungen des Natriumspiegels können Auslöser für epileptische Anfälle und Bewusstseinsstörungen sein.

Bei den anderen akuten Porphyrien können zusätzliche Symptome auftreten:

Bei Patienten mit PV oder HKP treten durch die Ablagerung von Porphyrinen in der Haut zusätzlich **photosensitive Hautsymptome** auf, die sich bei AIP-Patienten nicht finden.

Insgesamt scheinen die Schübe der PV milder als die der AIP zu verlaufen.

1.2.5. Diagnose

Bei klinischem Verdacht war früher der erste Schritt auf dem Weg zur Diagnose die Messung von PBG im **Spontanurin** mittels eines Schnelltests, der innerhalb weniger Minuten ein entweder positives oder negatives Ergebnis liefern kann (Besur et al., 2015). Leider ist der Schnelltest nur selten verfügbar. Prinzipiell stehen der

modifizierte Schwartz-Watson- und der Hösch-Test zur Verfügung (Pierach et al., 1977).

Für den Schnelltest werden 1 ml Ehrlich's Reagenz und zwei Tropfen Urin gemischt und eine möglicherweise auftretende rote Farbveränderung wird abgewartet, wobei eine Farbveränderung zu Malvenrot etwa innerhalb von 5 Sekunden als positives Ergebnis gewertet wird. Aufgrund der mangelnden Spezifität findet der Test keine Verwendung mehr.

Heute werden deshalb zeitaufwendigere (3-4 Stunden) Methoden (siehe unter Methoden, S. 41,42) bevorzugt. Während früher dazu 24-Stunden-Urin gesammelt werden musste, reicht nach neueren Untersuchungen eine **Spontanurinprobe** aus, da die ermittelte PBG- bzw. δ -ALS-Menge auf Kreatinin im Urin bezogen wird.

Da bei der alleinigen Bestimmung von PBG andere Störungen des Porphyrinstoffwechsels, wie zum Beispiel eine Bleivergiftung oder eine δ -ALS-Dehydratase-Mangel-Porphyrie, unentdeckt bleiben können, sollte immer eine **quantitative** Bestimmung der **beiden Porphyrin-Vorstufen PBG und δ -ALA** erfolgen. Im Schub einer akuten intermittierenden Porphyrie finden sich immer deutlich erhöhte PBG- und δ -ALA-Werte im Urin.

Bei δ -ALA-Werten, die die PBG-Werte übersteigen, müssen andere Diagnosen als die AIP in Betracht gezogen werden, wie zum Beispiel HKP, PV, eine Bleivergiftung oder eine hereditäre Tyrosinämie (Besur et al., 2015).

Bei einer im Vergleich zur Normalkonzentration mehr als **fünffachen Erhöhung von PBG im Spontanurin** wird davon ausgegangen, dass eine der drei häufigen akuten Porphyrien vorliegt (Petrides et al., 2015).

Zur Differenzierung der unterschiedlichen akuten Porphyriefformen erfolgt eine qualitative und quantitative **Porphyrindifferenzierung** im Urin und im Stuhl (Einzelheiten siehe unter Methoden, S. 42-44).

Bei der Verwendung des Fluoreszenz-Scans im Plasma macht man sich die Eigenschaft der spezifischen chemischen Struktur der Porphyrine zunutze, nach Anregung durch Licht bestimmter Wellenlängen rotes Licht zu emittieren. So lässt sich bei der Anregung mit Licht einer Wellenlänge von 405 nm (400-420nm = SORET-Bande) bei einer akuten intermittierenden Porphyrie ein Emissionsmaximum von 618 nm feststellen. Dagegen spricht ein Emissions-maximum von 626 nm für eine Porphyria variegata (Abb.8).

Die chemische Natur der für den Fluoreszenzeffekt verantwortlichen Porphyrine ist noch nicht geklärt; es handelt sich wahrscheinlich um Verbindungen verschiedener Porphyrine mit Proteinen (Poh-Fitzpatrick und Lamola, 1976; 1977).

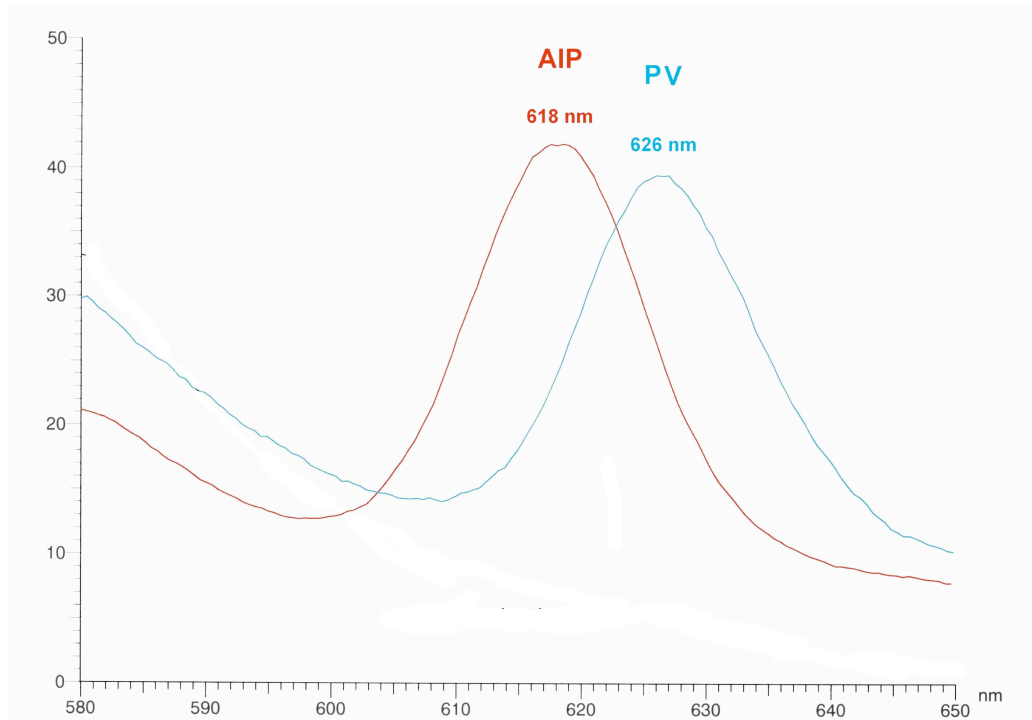


Abb. 8: Fluoreszenz-Scan mit den typischen Absorptionsmaxima für AIP und PV (nach Stauch et al., 2010)

Besteht der Verdacht, dass eine akute hepatische Porphyrrie (AHP) vorliegt, sollte zur Bestätigung bzw. Differentialdiagnose als nächstes die Aktivität der Porphobilinogen-Desaminase (PBG-D) in **Erythrozyten** gemessen werden. Da in seltenen Fällen trotz Vorliegen einer akuten intermittierenden Porphyrrie die Enzymaktivität aufgrund von unterschiedlichem Spleißen in den Erythrozyten zwar normal ist, in anderen Geweben jedoch herabgesetzt (siehe hierzu biochemische Grundlage S. 13), kann allein aufgrund einer normalen PBG-D-Aktivität in Erythrozyten eine akute intermittierende Porphyrrie noch nicht sicher ausgeschlossen werden (Mustajoki, 1981). In solchen Fällen muss bei bestehendem Verdacht auf AIP zusätzlich eine

Mutationsanalyse des Intronbereiches des PBG-D-Gens, der für das Spleißen verantwortlich ist, erfolgen.

Als endgültige Bestätigung gilt die Mutationsanalyse. Eine biochemisch diagnostizierte Porphyrie, bei der in der Gensequenzierung keine entsprechende Mutation gefunden wird, gilt allerdings trotzdem als gesicherte Porphyrie. Ist die Mutation bei einem Probanden identifiziert, dann können asymptotische Angehörige (mögliche Genträger) auf die beim Indexpatienten vorliegende Mutation getestet werden. Im Falle eines positiven Testergebnisses erfolgen ein Informationsgespräch über die genetische Anlage und auslösende Faktoren sowie die Ausstellung eines Notfallausweises.

Da die Penetranz der Erkrankung jedoch sehr niedrig ist (Chen et al., 2016), sollten auch bei Anlageträgern stets die wahrscheinlicheren Ursachen für entsprechende Symptome abgeklärt werden.

1.2.6. Therapie

Zu den initialen Maßnahmen nach Diagnosestellung einer akuten Porphyrie gehört das sofortige Absetzen aller potenziell auslösenden Medikamente und der Verzicht auf Substanzen wie Alkohol und Nikotin.

Des Weiteren unterscheidet man zwischen der **kausalen** und einer ergänzenden **symptomatischen** Therapie, die sich nach dem jeweils individuellen Erscheinungsbild der Erkrankung richtet.

In Fällen mit stark ausgeprägter klinischer Symptomatik kann eine **intensivmedizinische** Überwachung erforderlich sein.

1.2.6.1. Kausale Therapie

Die effektivste kurative Therapie wäre die „Reversion“ der krankheitsspezifischen Punktmutation durch neue aber noch nicht ausgereifte genetische Verfahren wie das „Genome Editing“. Die nächste Form der Gentherapie ist die Lebertransplantation, die bei einzelnen Porphyrie-Patienten durchgeführt worden ist (siehe S.27). Alle anderen Therapien erfordern die Gabe von Medikamenten im Schub.

1.2.6.1.1. Hämarginat

Die optimale pharmakologische Therapie wäre eine Substitution mit **rekombinanter** PBG-Desaminase (Genprodukttherapie). Versuche, das intravenös verabreichte Enzym in die Leber zu dirigieren, sind allerdings bisher fehlgeschlagen. Über erste Versuche, das PBG-Desaminase-Gen mit einem viralen Vektor in Leberzellen einzubringen, wurde kürzlich berichtet (D'Avola et al., 2016).

Deshalb besteht die bisher einzige spezifische Therapie akuter Porphyr-Schübe nach wie vor in der intravenösen Verabreichung von Häm (Bissell et al., 2015). Es werden über vier Tage täglich 3 mg/kg Körpergewicht Hämarginat in 100 ml 0,9 %-prozentiger NaCl -Lösung, die mit Humanalbumin gemischt wird, gegeben. Das Präparat Normosang® wird von der Firma Orphan Europe vertrieben und erst auf Bestellung von Ulm aus versandt. Dies bedeutet, dass vom Zeitpunkt der Bestellung bis zur Verfügbarkeit für den Patienten einige Zeit verstreichen kann.

Durch die intravenöse Gabe von Häm kommt es schnell zu einer Hemmung der δ -ALA-Synthase und damit zu einer Abnahme der Überproduktion von δ -ALA und PBG. Da Häm venenreizend ist und damit zu Entzündungen peripherer Venen führen kann, wird die Mischung mit Albumin empfohlen; bei häufigen Anwendungen ist ein zentraler Zugang über einen Port sinnvoll (Bissell et al., 2015).

Beim Abbau des verabreichten Häms wird Eisen freigesetzt, sodass sich dieses bei chronischer Anwendung im Organismus anreichern kann (Anstieg des Ferritin-Wertes) (Bissell et al., 2015).

Die wiederholte Verabreichung von Häm-Arginat kann außerdem über die Induktion des Enzyms **Hämoxygenase** zu einem gesteigerten Abbau von Häm und damit zu einem Wirkungsverlust führen.

1.2.6.1.2. Glucose-Infusionen

Zur Überbrückung der langen Lieferzeiträume von Hämarginat oder bei milden Verläufen werden auch heute noch hochdosierte Glukoseinfusionen oder eine kohlenhydratreiche Ernährung eingesetzt. Hierdurch wird eine Herunterregulierung der Aktivität der δ -ALA-Synthase erreicht (Pischik & Kauppinen, 2015).

1.2.6.1.3. Antihormonelle Therapie

Zur Schubprophylaxe bei Frauen, die unter regelmäßig auftretenden zyklusassoziierten, teils schweren Schüben leiden, kann die Gabe von Gonadotropin-Releasing-Hormone (GnRH)-Agonisten erfolgen.

Hierdurch wird zunächst eine Überproduktion der Hypophysenhormone LH und FSH herbeigeführt und damit zunächst auch ein Anstieg von Östrogenen und Testosteron. Nach einer gewissen Zeit stellt sich dann aber eine Erschöpfung der Ovarien ein, sodass es zum Abfall der Hormone kommt.

Die längerfristige Gabe eines GnRH-Super-Agonisten kann bei Patientinnen, die zyklusassoziiert regelmäßig schwere Schübe erleiden, zu einer kompletten Prävention der prämenstruellen Attacken führen (Innala et al., 2010).

In einem Einzelfallbericht war es initial durch die zunächst vermehrte Produktion von Sexualhormonen zu einem Schub gekommen. Zur Vermeidung eines Schubes durch die nach Beginn der Therapie mit GnRH-Analoga vermehrte Ausschüttung der Hypophysenhormone wird deshalb die vorübergehende Gabe von Antiöstrogenen diskutiert (Norman et al., 1988).

Zu den unerwünschten Effekten einer Therapie mit GnRH-Analoga zählen die Folgen eines dauerhaft erniedrigten Östrogenspiegels, wie zum Beispiel Wechselbeschwerden oder Osteoporose. Um dem entgegenzusteuern, kann bei Symptomen, die durch erniedrigte Östrogenspiegel hervorgerufen werden, der Versuch einer niedrig-dosierten Verabreichung von Östrogen (sog. add back) sinnvoll sein.

1.2.6.1.4. Lebertransplantation

Die Lebertransplantation stellt derzeit die einzige kurative Therapieoption dar. Durch die Transplantation wird eine Korrektur des Gendefekts im Lebergewebe erreicht (Singal et al., 2014). Lebertransplantationen bei AIP-Patienten werden bei schweren rezidivierenden Schüben, die die Lebensqualität stark beeinträchtigen, in Betracht

gezogen (Dowman et al. 2012). Die erste Lebertransplantation, die aufgrund einer akuten Porphyrrie durchgeführt wurde, führte zu einer Normalisierung der Konzentrationen von δ -Aminolävulinsäure und Porphobilinogen innerhalb von einigen Tagen und einem Rückgang der Symptome (Bissell et al., 2015).

Eine retrospektive Studie untersuchte alle zehn Transplantationen, die aufgrund von AIP zwischen 2002 und 2010 in Großbritannien und Irland durchgeführt wurden. Die mediane Nachbeobachtungszeit lag bei 23,4 Monaten. Zwei Patienten starben aufgrund von Multiorgan-Versagen 98 Tage bzw. 26 Monate nach der Transplantation (Dowman et al., 2012). Bei 40 % der Patienten kam es nach Transplantation zu einer Thrombose der Arteria hepatica, weshalb eine plättchenhemmende Therapie nach der Transplantation empfohlen wird. Alle Patienten zeigten eine komplette biochemische und symptomatische Remission der AIP, wobei sich vorbestehende neurologische Defizite allerdings nicht besserten.

1.2.6.2. Therapie der schubassoziierten Symptome

Die symptomatische Therapie bei akuten Porphyrrie-Schüben stellt für Ärzte eine besondere Herausforderung dar. Sie muss zum einen die Liefer- und Wirkzeit von Hämarginat überbrücken, zum anderen Symptome, die durch die alleinige Gabe von Hämarginat nicht beherrschbar sind, kontrollieren.

Es gilt zu beachten, dass es durch die Gabe porphyrinogener Medikamente zu einer Zustandsverschlechterung des Patienten kommen kann. Daher dürfen nur als „sicher“ geltende Medikamente zur Anwendung kommen. Entsprechende Informationen finden sich auf den Internetseiten www.drugs-porphyrria.org und www.porphyrria-europe.org.

Die suffiziente Behandlung von Schmerzen mit z.B. Morphin und Pethidin stellt eine wichtige Aufgabe beim Management der Symptome im akuten Schub dar.

Übelkeit und Erbrechen lassen sich durch Ondansetron oder Chlorpromazin meist beherrschen.

Schubassoziiert häufig auftretende Tachykardie und arterielle Hypertonie können mit Beta-Rezeptorenblockern behandelt werden.

Insbesondere das Auftreten von Elektrolytentgleisungen wie einer Hyponatriämie oder auch einer Hypomagnesiämie kann Krampfanfälle verursachen und zum Hirnödem führen.

Zur Behandlung eignen sich isotone oder auch hyperosmolare Kochsalzlösungen, die wegen der Gefahr einer zentralen pontinen Myelinolyse bei zu schnellem Ausgleich unter engmaschiger Laborkontrolle langsam verabreicht werden sollten. Es sollte eine maximale Steigerung der Natriumkonzentration um 10 mmol/24h angestrebt werden.

Die Behandlung der auftretenden epileptischen Anfälle stellt eine besondere Herausforderung dar, da auf einige der gängigen antikonvulsiven Medikamente aufgrund ihrer porphyrinogenen Wirkung nicht zurückgegriffen werden kann (Besur et al., 2015). Klassische Antiepileptika wie Phenytoin wirken porphyrinogen und können daher nicht verabreicht werden. Es steht aber eine Reihe anderer Antiepileptika zur Verfügung, deren Verwendung als sicher angesehen wird: Dazu gehören unter anderem Lorazepam, Clonazepam und Levetiracetam. Eine weitere Behandlungsoption im Falle eines Anfalls ist die intravenöse Verabreichung von Magnesiumsulfat.

Bei zerebralen Krampfanfällen muss als Ursache auch immer eine **Hyponatriämie** in Erwägung gezogen werden, deren Ausgleich in der Behandlung dann eine zentrale Rolle spielt.

1.2.7. Mit akuten Porphyrien verbundene Risiken

Akute Porphyrien sind mit einem erhöhten Risiko für die Entwicklung eines primären Leberkarzinoms verbunden. Es treten sowohl hepatocelluläre (HCC), als auch cholangiocelluläre (CCC) Karzinome auf (Sardh et al., 2013).

Die Analyse von Daten von AIP-Patienten bzw. -Genträgern, die ein HCC entwickelt hatten, hat gezeigt, dass ein Großteil an manifester AIP litt und nur wenige lediglich eine latente (d.h. die genetische Veranlagung für die Erkrankung ohne Auftreten akuter Schübe) Form der Erkrankung hatte. Dies deutet darauf hin, dass die Erhöhungen der Porphyrin-Vorläufer δ -ALA (dreifach) und PBG (fünffach) aufgrund einer möglichen Karzinogenität dieser Moleküle ursächlich an der Entstehung der Tumoren beteiligt sein könnten (Bjersing et al., 1996).

Ein Screening mittels Ultraschalluntersuchung zur Früherkennung soll bei Patienten mit akuter Porphyrrie, die über 50 Jahre alt sind, einmal pro Jahr erfolgen. Zusätzlich soll der Tumormarker α -Fetoprotein alle zwölf Monate bestimmt werden, der jedoch auch im Fall eines Tumors nicht obligat erhöht sein muss.

1.2.8. Prognose

Bei rechtzeitiger Diagnosestellung und konsequenter Therapie ist die Prognose gut, d.h. bleibende Schäden nach Schüben wie z.B. neurologische Defizite können oft verhindert werden (Besur et al., 2015). Durch verzögerte Diagnose und insuffiziente Behandlung kann es jedoch auch zu persistierenden neurologischen Beeinträchtigungen kommen, durch die Patienten beispielsweise auf einen Rollstuhl angewiesen bleiben.

Durch porphyriebedingte Folgeerkrankungen wie Lebertumoren (siehe oben), aber auch durch schwere Krankheitsverläufe besteht außerdem trotz aller Fortschritte in der Behandlung noch eine erhöhte Mortalität.

Übersicht über Diagnostik, Therapie und Prävention der akuten Porphyrie

ANAMNESE/ UNTERSUCHUNG	Ermitteln von Informationen und Untersuchungsergebnissen, die für das Vorliegen eines Porphyrieschubs sprechen:	
	<ul style="list-style-type: none">- Symptomentrias: abdominelle Schmerzen, zerebrale Symptome, periphere Polyneuropathie- neu aufgetretener Hypertonie / Tachykardie- roter / dunkler Urin- Auftreten der Schmerzen während lutealer Zyklusphase- proximale Muskelschwäche- Hyponatriämie- kurz zurückliegender Einsatz porphyrinogener Medikamente- vorausgegangene Diät (kalorienarm oder kohlenhydratarm) / Fasten- Angehörige mit bekannter Porphyrie oder Genträger, bzw. selbst Genträger	
LABORDIAGNOSTIK	<p>Stufe 1:</p> <ul style="list-style-type: none">- Bestimmung der beiden Porphyrin-Vorstufen Porphobilinogen (PBG) und δ-Aminolävulinsäure (δ-ALA) in Spontanurinprobe (wichtig: Probe in Schub gewonnen, Lichtschutz durch Alufolie)- Fluoreszenzscan (Plasma) <p>> bei Erhöhung der PBG auf ein Mehrfaches der Normalkonzentration liegt eine der 3 akuten Porphyriformen vor</p> <p>Stufe 2: Differenzierung zwischen den 3 akuten Porphyriformen:</p> <ul style="list-style-type: none">- Urin: PBG + δ-ALA + Gesamtporphyrine quantitativ- Stuhl: Gesamtporphyrine mit fakultativer Differenzierung (Kopro- und Protoporphyrine)- Heparinblut: Enzymbestimmung in den Erythrozyten: PBG-Desaminase bei AIP, PPOX bei PV <p>Stufe 3: genetische Analyse (EDTA-Blut) (DNA aus Lymphozyten)</p>	
THERAPIE	<p>Kausal:</p> <ul style="list-style-type: none">- Absetzen sämtlicher porphyrinogener Stoffe (Medikamente / Alkohol / Hormone)- Beenden von kalorienreduzierten Diäten / Fastenkuren- Häm-Arginat i.v. 3mg/kgKG/Tag so schnell wie möglich, insbesondere wenn die Atmung betroffen ist oder zentralnervöse Symptome bestehen- bei verzögerter Verfügbarkeit von Häm-Arginat Glukoseinfusion (mindestens 3l 10%ig) (Vorsicht bei Hyponatriämie!)	<p>Symptomatisch:</p> <ul style="list-style-type: none">- Schmerzen > Morphin, Pethidin- Krampfanfälle > Elektrolytausgleich, Magnesiumsulfat, Gabapentin- Übelkeit+Erbrechen > Ondansetron- Obstipation > pflanzliche Laxanzien, Einläufe, Neostigminbromid- Tachykardie/Hypertonie > beta-Blocker- Unruhezustände > Chlorpromazin, Promethazin, Baraldehyd, Chloralhydrat
	<ul style="list-style-type: none">- intensivmedizinische Überwachung bei Erstmanifestation mit ausgeprägter Symptomatik oder auch bei schweren weiteren Schüben- Verlaufskontrolle von δ-ALA und PBG im Urin	
PRÄVENTION	<ul style="list-style-type: none">- genetische Testung von Familienangehörigen zur Identifizierung bisher asymptomatischer Genträger- Ausstellung eines Notfallausweises für Genträger- Vermeidung der Risikofaktoren (porphyrinogene Medikamente, Alkohol, kalorienreduzierte Diäten/Fastenkuren)- kohlenhydratreiche Ernährung- Leberkarzinom-Screening: jährlicher Ultraschall + Bestimmung des alpha-Fetoproteins	

Tab. 2: Übersicht über Diagnostik, Therapie und Prävention der akuten Porphyrrien

1.2.9. Aufbau von Netzwerkstrukturen zur besseren Versorgung der Patienten mit akuten Porphyrien

Da die akuten Porphyrien sehr selten vorkommen (siehe S. 6), ist für die Entwicklung hoher Standards in Diagnostik und Therapie die Bildung von nationalen Zentren und darüber hinaus eine zentren- und länderübergreifende Organisation von Spezialisten von besonderer Bedeutung.

Aus diesem Grunde wurde 2007 ein Europäisches Porphyrie-Netzwerk (EPNET) gegründet (www.porphyria-europe.org), das 2017 33 EU Fachzentren aus 21 europäischen Ländern und Bewerberländern umfasst. Außerdem bestehen Assoziationen mit außereuropäischen Spezialisten in Australien, Brasilien, Neuseeland, Südafrika und den USA. Aufnahmebedingung ist eine Zertifizierung durch das EPNET.

In Deutschland gibt es zwei zertifizierte klinische EPNET-Zentren für akute Porphyrien (Chemnitz-Dresden (Prof. Dr. med. Ulrich Stölzel) und München (Prof. Dr. med. Petro E. Petrides)) und eines für biochemische Analytik (EPNET-Zentrum Karlsruhe, Dr. Thomas Stauch, Labor Volkmann).

Die kutanen Porphyrien werden im EPNET-Zentrum in Düsseldorf (jetzt Universität Göttingen) behandelt (Prof. Dr. med. Jorge Frank).

Darüber hinaus gibt es Zentren, die zwar nicht EPNET-zertifiziert sind, aber über eine große Erfahrung auf dem Gebiet der Porphyrie-Mutationsanalyse verfügen (Dr. T. Haverkamp, Labor Eberhard, Dortmund).

Durch regelmäßige internationale Kongresse (Düsseldorf 09/2015, Bordeaux 06/2017) wird ein zeitnaher Austausch über neueste Entwicklungen und Erfahrungen in den Bereichen Diagnostik, Therapie und Forschung gewährleistet. Daneben erfolgen auch Fortbildungen auf nationalen Kongressen (zuletzt DGHO Basel 10/2015) (Bronisch et al., 2015; Petrides et al., 2015).

Eine Selbsthilfegruppe (www.akuteporphyrie.de) kümmert sich um die Probleme der Patienten.



Abb. 9: Zertifizierte Porphyriezentren in Europa (Quelle: porphyria.eu/)

1.3. Fragestellungen dieser Arbeit

Aufgrund des extrem seltenen Auftretens akuter Porphyrien ist in Deutschland bisher nur eine größere Analyse über Patienten mit hereditärer Koproporphyrrie (Kühnel et al., 2000), aber noch keine zu den anderen akuten Porphyrien veröffentlicht worden. Die Publikation konzentrierte sich im wesentlichen auf biochemische Aspekte dieser Erkrankung. Auch international sind bisher nur wenige Analysen größerer Patientenkollektive publiziert worden (siehe unter Diskussion, S. 97).

Da am EPNET-Zentrum München seit dem Jahre 2000 Patienten mit akuten Porphyrien kontinuierlich behandelt und betreut werden (davor durch Prof. P. E. Petrides an der Charité der Humboldt Universität Berlin und am Klinikum Grosshadern LMU München), stellt dieses Patientenkollektiv eine einmalige Gelegenheit zu einer systematischen Datenauswertung dar.

Mit einem von mir neu entwickelten Fragebogen sollen außerdem zusätzliche Verlaufsdaten ergänzt und mögliche Einflüsse der Erkrankung auf die Lebensqualität erforscht werden.

Folgende Fragen sollen in der vorliegenden Dissertation beantwortet werden:

1. Wie verteilen sich die akuten Porphyrien auf die einzelnen Entitäten (AIP, PV, HKP und DOSS-Porphyrrie)?
2. Wie ist die Geschlechterverteilung im Münchner Kollektiv?
3. Wie ist die Altersverteilung?
4. Wie häufig haben die Patienten Schübe entwickelt?
5. Welche klinischen Zeichen und Symptome stehen im Vordergrund der Schübe?
6. Wie viele Patienten werden mit Hämarginat behandelt?
7. Wie häufig treten die Schübe auf?
8. Wie häufig treten rezidivierende Schübe auf?
9. Wie ist die Verteilung der einzelnen Mutationen?
10. Besteht eine Abhängigkeit der Enzymaktivität vom Genotyp?
11. Wie häufig treten Lebertumoren auf und welche genetischen Merkmale zeigen die in München untersuchten Tumoren?

12. Wie hoch ist die Mortalität?

13. Wie verlaufen Schwangerschaften bei AIP-Patientinnen? Mit welchen Komplikationen ist zu rechnen?

14. Wie sehr fühlen sich die Patienten durch die Erkrankung in Ihrer Lebensqualität eingeschränkt?

2. Probanden und Methoden

2.1. Probanden

In dieser Arbeit werden Probanden mit biochemisch und/oder molekulargenetisch gesicherten akuten Porphyrien (also Patienten bzw. Anlageträger für akute Porphyrien) prospektiv analysiert, die seit dem 01.04.2000 im Porphyriezentrum München behandelt werden. In einzelnen Fällen wurden zusätzlich Familienmitglieder dokumentiert.

2.2. Methoden

2.2.1. Klinische Datenanalytik

Klinische Daten wurden aus den Krankenunterlagen erhoben und durch persönliche Gespräche mit einzelnen Probanden ergänzt. Darüber hinaus sollte der speziell für diese Arbeit entwickelte Fragebogen Informationen darüber liefern, inwieweit die Lebensqualität von Porphyrie-Patienten durch ihre Erkrankung beeinflusst wird.

Dabei erfassen die Fragen sowohl physische als auch psychische Aspekte der Lebensqualität.

Die Fragen sind zum Teil offen, zum Teil geschlossen (ja/nein, Skalen) gestellt, wobei bei den offenen Fragen versucht wird, durch möglichst präzise Fragestellungen vergleichbare Ergebnisse zu erhalten.

Der Fragebogen wurde an alle AIP-Patienten verschickt; aufgrund der niedrigen Zahl der PV-Patienten wurde bei diesen auf einen Versand des Fragebogens verzichtet.

Auf den folgenden Seiten ist der Fragebogen abgedruckt.

.....

.....

.....

.....

4. Durch welche **Symptome** wurde Ihre **Lebensqualität** subjektiv am meisten eingeschränkt ? Beginnen Sie bitte mit dem Symptom, das Sie am schwersten beeinträchtigt hat.

- a).....
- b).....
- c).....
- d).....
- e).....

5. **Lebensqualität - Beeinträchtigung in verschiedenen Aspekten des täglichen Lebens**

a) **Mobilität - Beweglichkeit**

Bitte beschreiben Sie kurz, durch welches Symptom Sie in Ihrer Mobilität eingeschränkt waren und wie sich das ausgewirkt hat. Bitte beginnen Sie mit dem Sie am meisten beeinträchtigenden Symptom.

.....

.....

.....

.....

b) **Selbstversorgung**

Bitte beschreiben Sie kurz, ob es Zeiten gab, in denen Sie in Ihrer Fähigkeit zur Selbstversorgung eingeschränkt waren. Geben Sie, wenn möglich, die dafür verantwortlichen Symptome, das Datum und die Dauer dieser Phasen an. Beginnen Sie mit dem am meisten beeinträchtigenden Symptom.

.....

.....

.....

.....

(weiter auf der nächsten Seite...)

.....

.....

.....

c) **Beruf**

Ist es durch Ihre Erkrankung zu Einschränkungen in der Ausübung Ihres Berufes gekommen ? Geben Sie, falls möglich, die Symptome und die Zeiträume an, in denen Sie Ihre berufliche Arbeit nur eingeschränkt oder gar nicht ausüben konnten.

.....

.....

.....

Haben Sie aufgrund Ihrer Erkrankung und daraus resultierender Einschränkungen oder Fehlzeiten Probleme mit Ihrem Arbeitgeber

ja / nein

Sind Sie durch Ihre Krankheit in Ihrem beruflichen Fortkommen/Karriere gehindert ?

ja / nein

Haben Sie aufgrund Ihrer Erkrankung bereits eine Arbeitsstelle verloren ?

ja (einmal) / mehrmals / nein

d) **Freizeit**

Sind durch die Symptome Ihrer Krankheit auch Ihre **Freizeitaktivitäten** beeinträchtigt ? Gibt es Hobbys oder Sportarten, die Sie nicht mehr oder nur eingeschränkt ausüben können ? Können Sie ohne Einschränkungen verreisen ? Bitte beschreiben Sie eventuelle Einschränkungen in Stichpunkten

.....

.....

.....

.....

e) **Chirurgische Eingriffe / sonstige Erkrankungen**

Mussten Sie sich in der Zeit nach Diagnosestellung chirurgischen Eingriffen unterziehen oder traten zusätzlich andere Erkrankungen bei Ihnen auf, die einen Klinikaufenthalt erforderlich machten, bzw. medikamentös behandelt werden mussten ? Traten anlässlich dieser Ereignisse Komplikationen auf ?

.....

.....

.....

.....

f) **Schwangerschaften / Kinder**

Wie viele Schwangerschaften hatten sie ? Sind im Zusammenhang mit Ihrer Porphyrie dabei oder während der Geburt Komplikationen aufgetreten ?

.....

.....

.....

.....

Wie viele Kinder haben Sie ? Ist Ihnen bekannt, ob Ihre Kinder Porphyrie-Anlageträger sind ? Falls ja, sind bereits Symptome aufgetreten ?

.....

.....

.....

.....

6. **Beeinträchtigung allgemein**

Wie hoch schätzen Sie selbst die **allgemeine Beeinträchtigung Ihrer Lebensqualität** auf einer Skala von **1 (keine Beeinträchtigung)** bis **10 (größtmögliche Beeinträchtigung)** durch die Symptome Ihrer Krankheit ein ? Bitte kreuzen Sie an.

0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>

7. **Stimmung / Psyche**

Wie hoch schätzen Sie selbst die Beeinträchtigung Ihrer **Stimmung** durch Ihre Erkrankung auf einer Skala von **1 (keine Beeinträchtigung)** bis **10 (größtmögliche Beeinträchtigung)** ein ? Bitte kreuzen Sie an.

0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>

Leiden Sie seit Ihrer Erkrankung häufiger unter **Angstgefühlen**, als früher ? Bitte kreuzen Sie an.

nie	selten	monatlich	wöchentlich	täglich
<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>

Hatten Sie bereits vor der Diagnose Ihrer Erkrankung mit Stimmungsschwankungen, Ängsten oder anderen psychischen Problemen zu tun ? Bitte beschreiben Sie diese gegebenenfalls in Stichpunkten.

.....

.....

.....

.....

8. Medikamentöse Behandlung

Wie oft und über welche Zeiträume war bzw. ist eine medikamentöse Behandlung der AIP und Ihrer Symptome bei Ihnen notwendig ? Bitte geben Sie, falls möglich Datum, Dauer und Dosis an. Anderenfalls bitte Zutreffendes ankreuzen.

Normosang (Hämin)

.....

.....

nie selten jährlich 2x jährl. monatlich 2x monatl. wöchentlich täglich

0 0 0 0 0 0 0 0 0 0

Glukose-Infusionen

.....

nie selten jährlich 2x jährl. monatlich 2x monatl. wöchentlich täglich

0 0 0 0 0 0 0 0 0 0

Schmerzmittel (falls ja, welche ?)

.....

.....

.....

nie selten jährlich 2x jährl. monatlich 2x monatl. wöchentlich täglich

0 0 0 0 0 0 0 0 0 0

Andere Medikamente (falls ja, welche ?)

.....

.....

nie selten jährlich 2x jährl. monatlich 2x monatl. wöchentlich täglich

0 0 0 0 0 0 0 0 0 0

Wirksamkeit

Wie wirksam empfinden Sie subjektiv die bei Ihnen eingesetzten **Medikamente** im Hinblick auf eine **Besserung des körperlichen Befindens** ? Bitte kreuzen Sie auf einer Skala von 1 (keine Wirksamkeit) bis 10 (sehr gute Wirksamkeit) an.

0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0

Nebenwirkungen

Weiche bekannten/unbekannten Nebenwirkungen der medikamentösen Behandlungen konnten Sie beobachten ?

Medikament	Nebenwirkung	Häufigkeit (bitte ankreuzen)
		nie 1-malig häufiger immer

Wie hoch schätzen Sie selbst die **Beeinträchtigung Ihrer Lebensqualität** durch die **Nebenwirkungen von Medikamenten**, die Sie aufgrund Ihrer AIP einnehmen ?
Bitte kreuzen Sie auf einer Skala von 1 (keine Beeinträchtigung durch Nebenwirkungen) bis 10 (größtmögliche Beeinträchtigung durch Nebenwirkungen)

0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0

9. Zusätzliche eigene Anmerkungen

Bitte lassen Sie uns wissen, ob wir in diesem Fragebogen einen oder mehrere Aspekte Ihrer Erkrankung vernachlässigt haben. Haben Sie Probleme oder Schwierigkeiten zu bewältigen, die keine Erwähnung fanden ? Sollen Sie Anregungen oder Kritik im Zusammenhang mit Ihrer medizinischen Behandlung haben, wäre es von großem Interesse für uns, mehr darüber zu erfahren.

.....

Datum:

Unterschrift:

2.2.2. Biochemische Analysen

Die biochemischen Analysen wurden von Herrn Dr. Thomas Stauch im Labor PD Dr. Volkmann, Karlsruhe durchgeführt (www.laborvolkmann.de).

2.2.2.1. δ -ALA- und PBG-Analyse

Die in München gewonnenen **Spontan-Urinproben** werden in Kunststoffröhrchen überführt, die zum Lichtschutz mit Aluminiumfolie umhüllt werden. Anschließend erfolgt der Versand nach Karlsruhe (EPNET-Labor, Dr. Stauch) auf dem normalen Postweg. Der Versand eines Aliquots eines 24-Stunden-Sammelurins war in den letzten Jahren nicht mehr erforderlich, da systematische Vergleiche zwischen Sammel- und Spontanurin (mit Bezug des Wertes auf den Urin-Kreatiningehalt) dieselbe Aussagekraft ergeben hatten (Stauch et al., 2017).

Die dort durchgeführte Urinanalytik basiert auf photometrischen Messungen, die wegen der Komplexität der Matrix und des Vorliegens der gesuchten Metabolite als Zwitterion oder Polyanion, nach Adsorption an Ionenaustauscherharzen zur Abtrennung anderer Harnbestandteile und geeigneter Elution unter verschiedenen, definierten Bedingungen erfolgt.

Für die Bestimmung von δ -ALA und PBG im Urin werden Scans nach entsprechenden Farbreaktionen durchgeführt. δ -ALA wird dafür durch eine chemische Reaktion in PBG überführt, um es messbar zu machen. Die Bildung farbiger und damit VIS-photometrisch (VIS von englisch „visible“, Wellen des sichtbaren Lichts) erfassbarer Produkte geschieht durch Kondensation mit 4-Dimethylaminobenzaldehyd (Ehrlich's Reagenz) (Abb.10) mit und ohne vorausgehender Paal-Knorr-Reaktion.

Die Konzentrationen von δ -ALA bzw. PBG können durch die jeweils gemessenen Extinktionswerte anhand einer Eichkurve ermittelt werden (Abb.11). Tab.3 zeigt die jeweiligen Referenzwerte für die beiden Metabolite und ihre Kreatininquotienten. Hier wird differenziert zwischen normalen Werten und Werten, die in einer Grauzone (GZ) liegen, d.h. bereits nicht mehr im Normalbereich liegen, aber auch noch nicht als sicher pathologisch gewertet werden.



Abb.10: Farbreaktion nach Zugabe von Ehrlich's Reagenz (Labor Dr. Stauch, eigenes Foto)

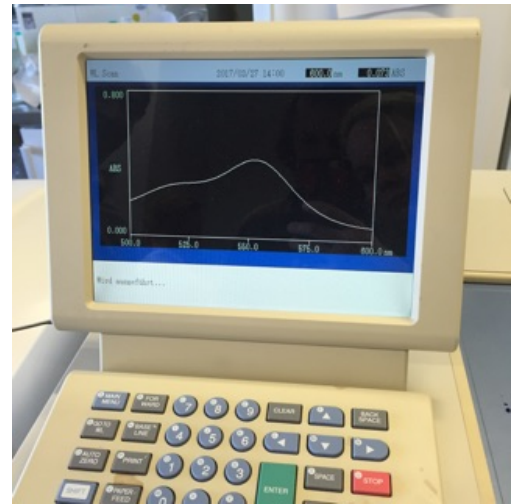


Abb.11: Photometrische Messung (Spektrum) des roten Farbstoffs, der sich durch Kondensation mit Ehrlichs Reagenz gebildet hat (Labor Dr. Stauch, eigenes Foto)

Tabelle 3: Normalwerte für Metabolite δ -ALA und PBG und ihre Kreatininquotienten (GZ=Grauzone)	
Metabolit/Kreatininquotient	Normalwert
δ -Aminolävulinsäure	< 49,0 $\mu\text{mol}/24\text{h}$
δ -ALS/Kreatinin	< 25,0 (GZ < 56,0) $\mu\text{mol}/\text{g}$
Porphobilinogen	< 7,5 $\mu\text{mol}/24\text{h}$
PBG/Kreatinin	< 8,0 (GZ < 12,3) $\mu\text{mol}/\text{g}$

2.2.2.2. Porphyrinanalysen

Die Stuhlproben werden zusammen mit den Urinproben in mit Aluminiumfolie verpackten Gefäßen versandt.

Die Analyse der Urin- und Stuhlporphyrine erfolgt durch direkte Photometrie nach adäquater Extraktion und Vorreinigung unter sauren Bedingungen. Die Stuhlproben werden lyophilisiert und dann entsprechend den Urinproben weiterverarbeitet.

Nach den nötigen Vorbereitungen werden die Porphyrine auf einer C18 HPLC-Säule getrennt und fluorometrisch dargestellt.

Eine Übersicht über die Referenzwerte der Porphyrindifferenzierung bietet Tab.4.

Tabelle 4: Normalwerte in der Porphyrindifferenzierung	
Porphyrine/Scan	Normalwert
Gesamtporphyrine (24h-Sammelurin)	< 145,0 µg/24h
Porphyrin/Kreatinin (Spontanurin)	< 174,0 µg/g
Uroporphyrin (24h-Sammelurin)	< 27 µg/24h
Uroporphyrin/Kreatinin (Spontanurin)	< 33 µg/g
Heptacarboxyporphyrin (24h-Sammelurin)	< 8 µg/24h
Heptacarboxyporphyrin/Kreatinin (Spontanurin)	< 10 µg/g
Hexacarboxyporphyrin (24h-Sammelurin)	< 6 µg/24h
Pentacarboxyporphyrin (24h-Sammelurin)	< 4 µg/24h
Pentacarboxyporphyrin/Kreatinin (Spontanurin)	< 5 µg/g
Koproporphyrin (24h-Sammelurin)	< 100 µg/24h
Koproporphyrin/Kreatinin (Spontanurin)	< 120 µg/g
Uro-/Koproporphyrin-Quotient	0,07-0,65
Gesamtporphyrine (Stuhl)	< 85 µg/g Trockengewicht

2.2.2.3. Plasma-Fluoreszenz-Scan

Im Plasma wird die fluoreszenzphotometrische Aufzeichnung eines Emissionsspektrums von 580 bis 650 nm bei einer Exzitationswellenlänge von 405 nm, gegebenenfalls nach Optimierung durch Aufzeichnung eines Anregungsspektrums, durchgeführt. Bewertung anhand der Lage des Peak-Maximums sowie qualitative Beurteilung der Peak-Fläche (schwach, mittel, intensiv).

Bei AIP ist ein Fluoreszenz-Produkt mit einem Peak-Maximum bei 618 nm, bei PV von 626 nm zu erwarten (Abb.8, S. 23), welches aber nicht obligat auftreten muss.

2.2.2.4. Bestimmung der Enzymaktivität

Mit Aluminiumfolie umwickelte Heparin-Röhrchen werden zu Dr. T. Stauch in das diagnostische EPNET-Zentrum Karlsruhe versandt.

Zur Messung der PBG-Desaminaseaktivität werden Erythrozyten zunächst hämolysiert, das Erythrozytenhämolysat dann zur Inaktivierung der Uroporphyrinogen-Decarboxylase (siehe Abb.4, S.11) 15 Minuten bei 65° C inkubiert, danach mit Porphobilinogen versetzt. Das innerhalb einer bestimmten Inkubationszeit gebildete Uroporphyrinogen wird nach Oxidation zu Uroporphyrin spektralphotometrisch quantifiziert und daraus die Enzymaktivität berechnet (angegeben in nmol/l/s, Normbereich von 13,3 bis 24,7 nmol/l/s, entsprechend 70 bis 130%).

2.2.3. Mutationsanalyse bei AIP und PV

Die Mutationsanalyse und komplette Gensequenzierung wurde fast ausschließlich von Herrn Dr. Thomas Haverkamp im Labor Eberhard, Dortmund, durchgeführt (www.medizin-zentrum-dortmund.de).

Dazu werden EDTA-Blutproben mit einer Einverständniserklärung des Probanden auf dem normalen Postweg nach Dortmund verschickt.

Durch DNA-Extraktion aus Lymphozyten wird die Desoxyribonukleinsäure aus den Zellen freigesetzt: nach einer anschließenden Polymerasekettenreaktion wird eine Sequenzierung der kodierenden Bereiche der Exons 1,3-15 und der flankierenden nicht kodierenden Bereiche des PBG-Desaminase-Gens zum Nachweis von Punktmutationen durchgeführt. Außerdem wird mittels Multiplex-Ligation-Dependent Probe-Amplifikation (MLPA) auf das Vorliegen von Deletionen/Duplikationen getestet.

Bei biochemischem Verdacht auf Porphyria variegata wird das PPOX-Gen untersucht, im Falle einer hereditären Koproporphyrrie das KPOX-Gen.

3. Ergebnisse

3.1. Probandenkollektiv - initial erhobene Daten: Geschlecht, ethnische Zugehörigkeit

Für diese Arbeit wurden 57 Patienten mit AIP und fünf mit PV dokumentiert (Tab.5, Tab.6). Es fanden sich keine Patienten mit HKP bzw. DOSS-Porphyrie.

Von den 62 Indexpatienten (jeweils der Patient/Genträger aus einer Familie, der primär im Porphyriezentrum München behandelt oder betreut wird) hatten 57 eine AIP und fünf eine PV, von den AIP-Indexpatienten waren 48 weiblich und neun männlich, von den PV-Patienten waren vier weiblich und einer männlich. 45 der 57 AIP-Indexpatienten waren symptomatische Porphyriepatienten, zwölf asymptotische Genträger. Von den symptomatischen AIP-Patienten waren 39 (86,7 %) weiblich, sechs (13,3 %) männlich. Somit lag der Anteil der weiblichen AIP-Patienten an den Patienten, die Symptome präsentierten, bei rund 87 %.

Unter den nichtdeutschen AIP-Patienten waren drei türkischer und einer griechischer Herkunft. Außerdem befanden sich unter den Indexpatienten (Repräsentanten einer Familie) ein sudanesischer, eine indische und eine ungarische Patientin.

Zwei der PV-Patientinnen stammten aus Südafrika.

Bei einer türkischen und einer sudanesischen Patientin mit AIP bestand gleichzeitig **familiäres Mittelmeerfieber** (FMF), eine ebenfalls genetisch bedingte Erkrankung, die auch abdominelle Beschwerden hervorrufen kann.

Tabelle 5: Charakteristika der AIP-Patienten				
Patient	Initialen	Geschlecht	Geburtsjahr	ethnische Zugehörigkeit
1	LW	w	1942	Deutsch
2	AS	w	1980	Indisch
3	BN	w	1969	Deutsch
4	BI	w	1956	Deutsch
5	DY	w	1982	Türkisch
6	BJ	w	1983	Deutsch
7	EM	w	1967	Deutsch
8	EE	w	1949	Deutsch
9	EJ	m	1966	Deutsch
10	GH	w	1940	Deutsch
11	KM	w	1953	Deutsch
12	KT	w	1987	Türkisch
13	KS	w	1954	Deutsch
14	MD	w	1977	Deutsch
15	AP	w	1987	Deutsch
16	SA	w	1986	Deutsch
17	RA	m	1966	Deutsch
18	RB	m	1957	Deutsch
19	RK	w	1924	Deutsch
20	RV	m	1957	Deutsch
21	SK	w	1978	Deutsch
22	EU	w	1946	Deutsch
23	VK	w	1974	Deutsch
24	WD	w	1981	Deutsch
25	WD	w	1980	Deutsch
26	WM	w	1979	Deutsch

Tabelle 5: Charakteristika der AIP-Patienten				
Patient	Initialen	Geschlecht	Geburtsjahr	ethnische Zugehörigkeit
27	WH	m	1960	Deutsch
28	KT	m	1991	Deutsch
29	KD	w	1975	Türkisch
30	RK	w	1982	Deutsch
31	MD	m	1990	Griechisch
32	HT	w	1993	Deutsch
33	FA	w	1970	Deutsch
34	MA	w	1970	Deutsch
35	MK	w	1988	Sudanesisch
36	RM	w	1940	Deutsch
37	SB	m	1971	Deutsch
38	KI	w	1964	Deutsch
39	RU	w	1961	Deutsch
40	NK	w	1966	Deutsch
41	SS	w	1992	Deutsch
42	ZR	w	1975	Deutsch
43	DA	w	1938	Deutsch
44	HJ	w	1988	Deutsch
45	BC	w	1946	Deutsch
46	SM	w	1982	Deutsch
47	WS	w	1997	Deutsch
48	SR	w	1959	Deutsch
49	GT	m	1962	Deutsch
50	RA	w	1988	Deutsch
51	DN	w	1996	Deutsch
52	TD	w	1985	Deutsch

Tabelle 5: Charakteristika der AIP-Patienten				
Patient	Initialen	Geschlecht	Geburtsjahr	ethnische Zugehörigkeit
53	GE	w	1981	Ungarisch
54	FM	w	1966	Deutsch
55	RC	w	1965	Deutsch
56	LA	w	1980	Deutsch
57	HH	w	1965	Deutsch

Tabelle 6: Charakteristika der PV-Patienten				
Patient	Initialen	Geschlecht	Geburtsjahr	ethnische Zugehörigkeit
1	LS	w	1960	Deutsch
2	NP	m	1962	Deutsch
3	HI	w	1981	Deutsch
4	NG	w	1988	Deutsch/ Südafrikanisch
5	ND	w	1992	Deutsch/ Südafrikanisch

3.2. Ergebnisse der biochemischen Analysen

3.2.1. Urinbestimmungen auf PBG und δ -ALA

Urinuntersuchungen wurden entweder im Schub, unter Therapie mit Hämarginat oder im schubfreien Intervall durchgeführt.

3.2.1.1. Urinbestimmung auf PBG und δ -ALA im Schub

Tabellen 7 bis 9 zeigen die Werte der Porphyrinvorläufer dreier Patienten in mehreren akuten Schüben jeweils vor Beginn der Behandlung mit Hämarginat. Es zeigt sich, dass die Werte, bei denen Symptome auftreten, sowohl inter-, als auch intraindividuell sehr unterschiedlich stark erhöht sein können. Sie unterscheiden sich teilweise um mehr als den Faktor 10. So können auch bei nur diskret erhöhten Werten wie z.B. bei Pat. 17 (siehe Tab.7) akute Symptome bestehen, die sich durch die Therapie mit Normosang® bessern.

Tabelle 7: Werte der Porphyrinvorläufer jeweils vor dem Beginn der Normosang®- Therapie (Pat.17)				
	12.11.2008	30.07.2009	31.01.2017	22.02.2017
δ -ALS/ Kreatinin (Ref.:<25)	49,5 $\mu\text{mol/g}$	31,8 $\mu\text{mol/g}$	42,3 $\mu\text{mol/g}$	15,9 $\mu\text{mol/g}$
PBG/ Kreatinin (Ref.:<8)	31,6 $\mu\text{mol/g}$	60,6 $\mu\text{mol/g}$	80,6 $\mu\text{mol/g}$	64,6 $\mu\text{mol/g}$

Tabelle 8: Werte der Porphyrinvorläufer jeweils vor dem Beginn der Normosang®- Therapie (Pat.2)		
	09.07.2011	06.09.2011
δ -ALS/ Kreatinin (Ref.:<25)	81,3 $\mu\text{mol/g}$	128,5 $\mu\text{mol/g}$

Tabelle 8: Werte der Porphyrinvorläufer jeweils vor dem Beginn der Normosang®- Therapie (Pat.2)		
	09.07.2011	06.09.2011
PBG/ Kreatinin (Ref.:<8)	146,4 µmol/g	80,7 µmol/g

Tabelle 9: Werte der Porphyrinvorläufer jeweils vor dem Beginn der Normosang®- Therapie (Pat.11)		
	19.04.2011	26.07.2016
δ-ALS/ Kreatinin (Ref.:<25)	169,4 µmol/g	80,0 µmol/g
PBG/ Kreatinin (Ref.:<8)	487,2 µmol/g	346,6 µmol/g

3.2.1.2. Urinbestimmung auf PBG und δ-ALA unter Therapie mit Hämarginat

Bei mehreren Patienten, bei denen wir mehrfache, teils engmaschige Messungen der Porphyrinvorläufer durchgeführt haben, konnte der Verlauf der Werte von Beginn der Symptomatik, über die einzelnen Behandlungstage bis nach Absetzen der Medikation (Normosang®) beobachtet werden. Hierbei ließ sich laborchemisch (Abb. 12) und optisch (Abb.13) die biochemische Wirksamkeit der Therapie mit Hämarginat nachvollziehen.

Im Vergleich mehrerer Werte jeweils vor Beginn der Therapie mit Normosang® und nach Abschluss der Behandlung (Tab. 10,11) fiel auf, dass die Werte zwar sanken, jedoch häufig weiterhin nicht im Normalbereich lagen, obwohl die Patienten nach der Behandlung beschwerdefrei waren.

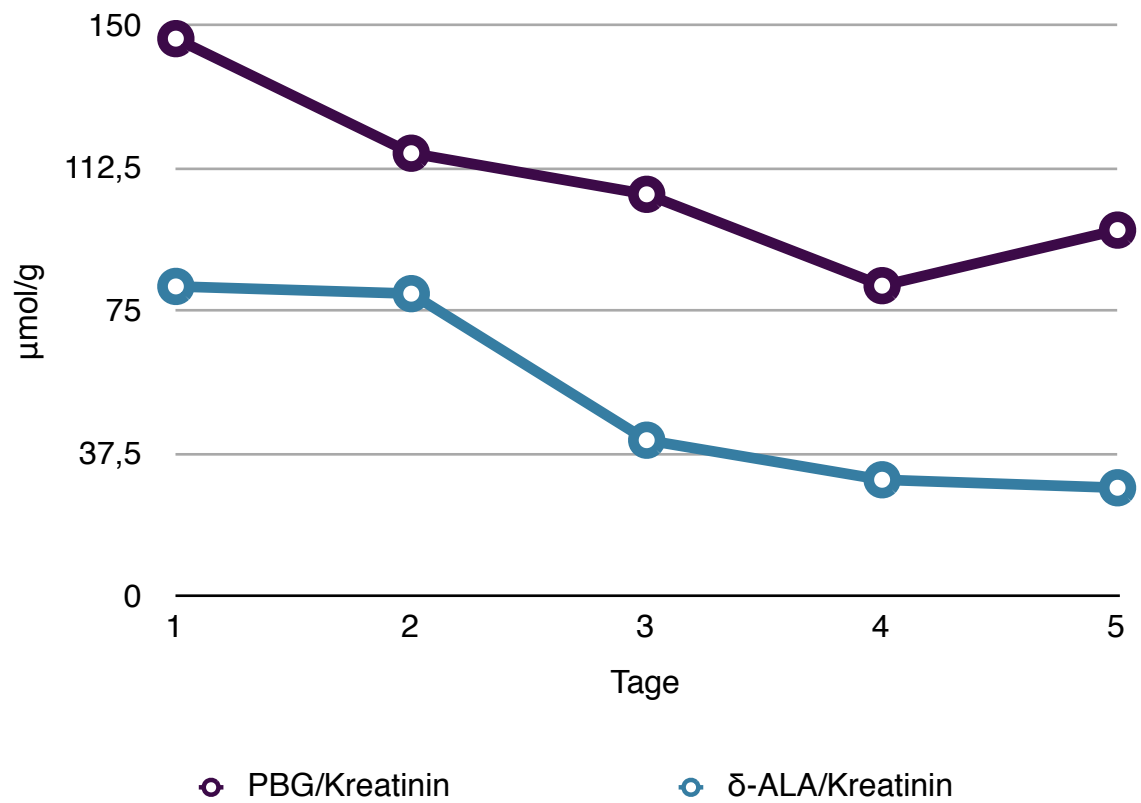


Abb. 12: Abfall der Porphyrinvorläufer unter Therapie mit Normosang® (Pat. 2);
Tag1 (vor Normosang®) bis Tag 5 (nach 4x Normosang®);



Abb. 13: Abnehmende Urinverfärbung unter Normosang®-Behandlung (vgl. Abb 12) (Patientin Nr. 2)

Tabelle 10: Werte der Porphyrinvorläufer vor dem Beginn der Hämarginattherapie und nach der Verabreichung (Pat.2)				
	09.07.2011 (vor Gabe)	13.07.2011 (nach Gabe)	06.09.2011 (vor Gabe)	10.09.2011 (nach Gabe)
δ-ALS/Kreatinin (Referenz: <25)	81,3 µmol/g	28,4 µmol/g	128,5 µmol/g	30,8 µmol/g
PBG/Kreatinin (Referenz:<8)	146,4 µmol/g	96,1 µmol/g	80,7 µmol/g	72,1 µmol/g

Tabelle 11: Werte der Porphyrinvorläufer vor dem Beginn der Hämarginattherapie und nach der Verabreichung (Pat.11)				
	19.04.2011 (vor Gabe)	28.04.2011 (nach Gabe)	26.07.2016 (vor Gabe)	02.08.2016 (nach Gabe)
δ-ALS/Kreatinin (Referenz: <25)	169,4 µmol/g	17,1 µmol/g	80,0 µmol/g	12,3 µmol/g
PBG/Kreatinin (Referenz:<8)	487,2 µmol/g	1,4 µmol/g	346,6 µmol/g	91,1 µmol/g

3.2.1.3. Urinbestimmung auf PBG und δ-ALS im schubfreien Intervall

Bei einigen Patienten konnten im symptomfreien Intervall deutlich erhöhte Werte festgestellt werden (Pat. 31: δ-ALS 104,2 µmol/24h; PBG 68 µmol/24h; Pat. 53: δ-ALS 136,9 µmol/g; PBG 254,4 µmol/g).

In einzelnen Fällen ist es schwierig zu ermitteln, ob angegebene Beschwerden auf die bekannte Porphyrie zurückzuführen sind oder möglicherweise andere Ursachen haben. Dies gilt zum Beispiel für akute Beschwerden durch einen gastrointestinalen Infekt oder auch für chronische Beschwerden, deren möglicher kausaler Zusammenhang mit der Porphyrie unklar ist.

Aus diesem Grund wurde bei einer Patientin (42), die unter psychischen Symptomen wie Unruhe und Schlaflosigkeit litt (siehe Symptome S.21), bei erhöhten Urin-Metaboliten (ohne akute Symptomatik) ein Therapieversuch mit Normosang® unternommen. Darunter waren die Werte kurzfristig rückläufig und die Patientin schilderte eine subjektive Besserung ihres Befindens. Nach Absetzen der Behandlung gingen die Werte aber schnell auf das Ausgangsniveau zurück.

Tabelle 12: Werte der Porphyrinvorläufer im Intervall zwischen Schüben						
	Pat.24 16.12.2011	Pat.24 08.02.2012	Pat.24 10.04.2012	Pat.5 04.10.2013	Pat.5 16.12.2013	Pat.5 05.08.2015
δ-ALS/ Kreatinin (Referenz: <25)	33,2 µmol/g	38,0 µmol/g	135,2 µmol/g	14,7 µmol/g	46,5 µmol/g	18,3 µmol/g

Tabelle 12: Werte der Porphyrinvorläufer im Intervall zwischen Schüben						
	Pat.24 16.12.2011	Pat.24 08.02.2012	Pat.24 10.04.2012	Pat.5 04.10.2013	Pat.5 16.12.2013	Pat.5 05.08.2015
PBG/ Kreatinin (Referenz:<8)	42,1 µmol/g	46,1 µmol/g	322,1 µmol/g	2,8 µmol/g	18,5 µmol/g	6,8 µmol/g

Tabelle 13: Werte der Porphyrinvorläufer einer AIP-Patientin im schubfreien Intervall an 5 aufeinanderfolgenden Tagen					
	d1	d2	d3	d4	d5
δ-ALS/ Kreatinin (Referenz:<25)	28,0 µmol/g	27,9 µmol/g	35,6 µmol/g	32,1 µmol/g	34,1 µmol/g
PBG/ Kreatinin (Referenz:<8)	17,7 µmol/g	24,9 µmol/g	22,3 µmol/g	14,5 µmol/g	15,8 µmol/g

Tabelle 14: Werte der Porphyrinvorläufer einer nicht an AIP erkrankten Person an 4 aufeinanderfolgenden Tagen				
	d1	d2	d3	d4
δ-ALS/Kreatinin (Referenz:<25)	15,7 µmol/g	15,3 µmol/g	12,6 µmol/g	15,7 µmol/g
PBG/Kreatinin (Referenz:<8)	2,8 µmol/g	2,4 µmol/g	4,6 µmol/g	2,3 µmol/g

3.2.2. Bestimmung der PBG-Desaminase-Aktivität im Erythrozyten

Eine Bestimmung der PBG-Desaminase-Aktivität liegt bei 49 der 57 AIP-Anlageträger/-patienten vor.

Der Durchschnitt aller Werte (Pat. 3,13 ausgenommen, da bei erhöhten Porphyrinvorläufern und positivem Gentest bei diesen Patienten zu vermuten ist, dass lediglich in den Erythrozyten keine verminderte Enzymaktivität nachgewiesen werden kann

(siehe hierzu biochemische Grundlage S. 13)) ergab einen Mittelwert von 51,60% der Normalaktivität. Dieses Ergebnis kommt dem bei der Inaktivierung eines Allels, die im Normalfall bei einer AIP vorliegt, zu erwartenden Wert von 50% nahe. Der niedrigste Wert lag bei 29% (Pat. 57), der höchste bei 77% (Pat. 24).

3.2.3. Plasma-Fluoreszenz-Scan

Da der Fluoreszenz-Scan (noch) nicht Bestandteil des Untersuchungsprogrammes von Routinelaboratorien in Deutschland ist, liegen nur von 22 der 57 AIP-Anlageträger Ergebnisse vor, wobei dieser in zwölf von 22 Fällen positiv ausgefallen ist.

Bei einer asymptomatischen Genträgerin (bisher kein gesicherter Schub) (42) zeigte der Test ein positives Ergebnis, bei drei weiteren asymptomatischen Genträgern (38,40,49) negative Ergebnisse.

Der Durchschnittswert der PBG-Desaminase-Aktivität bei den zwölf Patienten mit positivem Fluoreszenzscan lag bei rund 52,92%, der der zehn Patienten mit negativem bei rund 48,6%.

Bei zwei der fünf Patienten mit PV fiel der Fluoreszenztest positiv aus.

Tabelle 15: Urinanalysen, PBG-Desaminaseaktivität und Fluoreszenz-Scan					
Patient	Urin-Analyse	PBGD-Aktivität nMol/l/ sec	PBGD-Aktivität % Norm	Fluoreszenz- Scan (Emission 405 nm)	Labor (K=Karlsruhe, D=Dortmund, e=extern)
1	keine	12,1	64	-	K
2	mehrere	9,2	48	positiv	K
3	ja	20,1 11,10 21,2	(106) (148) 112	-	K D K
4	ja	9,7	51	-	K
5	mehrere	7,5	39	-	K
6	ja	10,6	56	positiv	extern
7	ja	9,3	49	positiv	K

Tabelle 15: Urinanalysen,PBG-Desaminaseaktivität und Fluoreszenz-Scan					
Patient	Urin-Analyse	PBGD-Aktivität nMol/l/ sec	PBGD-Aktivität % Norm	Fluoreszenz- Scan (Emission 405 nm)	Labor (K=Karlsruhe, D=Dortmund, e=extern)
8	ja	12,7	67	-	K
9	ja	11,7	62	positiv	K
10	ja	11,5	61	negativ	K
11	mehrere	9,1	48	-	K
12	ja	8,5	45	positiv	K
13	ja	14,6	77	-	K
14	ja	8,0	42	-	K
15	ja	9,2	48	-	K
16	ja	9,0	47	negativ	K
17	ja	9,0	47	negativ	K
18	ja	12,2	64	-	K
19	keine	-	-	-	extern
20	keine	11,9	63	-	extern
21	ja	9,4	49	positiv	K
22	ja	11,9	63	nein	extern
23	keine	9,4	49	-	K
24	ja	14,7	77	positiv	K
25	ja	9,7	51	-	K
26	ja	11,3	59	-	K
27	ja	7,9	42	-	K
28	ja	8,1	43	positiv	K/extern
29	keine	-	-	-	extern
30	ja	11,2	59	-	K
31	mehrere	7,0	37	-	K
32	keine	-	-	-	-

Tabelle 15: Urinalysen,PBG-Desaminaseaktivität und Fluoreszenz-Scan					
Patient	Urin-Analyse	PBGD-Aktivität nMol// sec	PBGD-Aktivität % Norm	Fluoreszenz- Scan (Emission 405 nm)	Labor (K=Karlsruhe, D=Dortmund, e=extern)
33	ja	9,6	51	negativ	K
34	ja	10,3	54	positiv	K
35	keine	-	-	nein	extern
36	ja	11,6	61	-	K
37	ja	9,8	52	-	K
38	ja	11,0	58	negativ	K
39	ja	6,4	34	negativ	K
40	ja	8,0	42	negativ	K
41	ja	41 pmol/ mg/h	41	-	K/extern
42	ja	11,5	60	positiv	K
43	mehrere	11,7	62	-	K
44	ja	6,7	35	positiv	K
45	ja	11,9	63	nein	extern
46	keine	-	-	-	-
47	keine	6,0	52	-	extern
48	keine	8,1	43	negativ	K
49	keine	10,7	56	negativ	K
50	keine	-	-	-	-
51	mehrere	-	-	-	extern
52	ja	8,7	46	nein	K
53	keine	10,8	57	positiv	K
54	keine	9,9	52	-	
55	ja	-	-	-	K
56	keine	8,9	47	negativ	K
57	ja	3,3	29	-	extern

3.3. Mutationsanalyse bei AIP und PV

Bei 52 der AIP-Indexpatienten (Porphyriepatienten bzw. Angehörige von Porphyriepatienten), die jeweils aus unterschiedlichen Familien stammen, wurden pathogene Mutationen im Gen der Porphobilinogen-Desaminase gefunden (Abb.14). Bei zwei Patientinnen (Pat. 54, 56), bei denen biochemisch nachweislich eine akute Porphyrie vorliegt und eine verminderte Aktivität der Porphobilinogendesaminase gemessen wurde, konnten keine entsprechenden Mutationen gefunden werden. Bei drei Patienten lag keine Mutationsanalyse vor.

Die weitaus häufigste Punktmutation ist **c.331G>A (p.Gly111Arg)**, eine Missense-Mutation (Austausch einer Aminosäure durch eine andere), die bei neun der 52 Indexpatienten (Familienangehörige mit derselben Mutation werden hier nicht gezählt), also rund 17,3 % gefunden wurde.

Dreimal trat die Mutation **c.33+2T>C (IVS1+2T>C)** auf.

Jeweils zweimal wurde die Punktmutation **c.575G>A (p.Gly192Asp)** (Missense-Mutation), die Mutation **c.500G>A (p.Arg167Gln)** (Missense-Mutation), die Mutation **c.33G>T (p.Ala11Ala)** (Spleißdefekt) und die Nonsense-Mutation (Abbruch der Kette) **c.445C>T (p.Arg149*)** festgestellt (Abb. 14).

Alle übrigen Mutationen traten jeweils nur einmal, bzw. in nur einer Familie auf, waren also „private Mutationen“.

Insgesamt konnten bei den AIP-Anlageträgern 26 Missense-Mutationen, fünf Nonsense-Mutationen, vier Insertionen, Deletionen oder Duplikationen mit konsekutivem Rasterschub, 13 Spleiß-Defekte, eine Codon Deletion ohne Rasterschub und fünf unbekannte Varianten/kryptische Mutationen festgestellt werden.

Bei den fünf Patienten mit PV wurde zweimal die Mutation c.175C>T, zweimal c.1082insC und einmal c.763C>T nachgewiesen.

Interessanterweise zeigen die beiden Patientinnen aus Südafrika (Pat. 4 und 5) die dort endemische Mutation c.175C>T (p.Arg59Trp).

- -
 -
- Privatmutationen c.331G>A c.33+2T>Cc.33G>T
 c.33G>Tc.575G>A c.575G>Ac.445C>T c.445C>Tc.500G>A
 c.500G>A keine Mutation nachweisbar

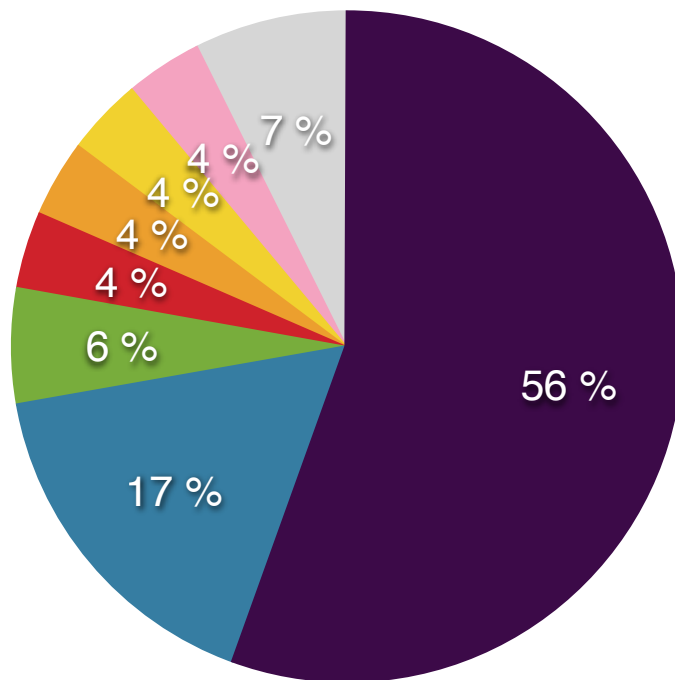


Abb.14: Häufigkeit einzelner Mutationen bei AIP-Anlageträgern/Patienten

Tabelle 16: Mutationen bei Probanden mit AIP				
Patient	Genmutation NM_000190.3 14 exons	Protein	Mutationstyp	vorbeschrieben
1	c.181G>C	p.Asp61His	Missense-Mutation	ja
2	c.445C>T	p.Arg149*	Nonsense-Mutation	ja
3			keine Mutation nachweisbar	
4	c. 899_900delinsTGCC TGCATCTG	p.His300Leufs *10	Deletion + Insertion mit Frameshift und STOP	nein

Tabelle 16: Mutationen bei Probanden mit AIP				
Patient	Genmutation NM_000190.3 14 exons	Protein	Mutationstyp	vorbeschrieben
5	c.346C>T	p.Arg116Trp	Missense-Mutation	ja
6	c.575G>A	p.Gly192Asp	Missense-Mutation	nein
7	c.331G>A	p.Gly111Arg	Missense-Mutation	ja
8	c.331G>A	p.Gly111Arg	Missense-Mutation	ja
9	c.331G>A	p.Gly111Arg	Missense-Mutation	ja
10	c.331G>A	p.Gly111Arg	Missense-Mutation	ja
11	c.33+2T>C	IVS1+2T>C	Spleißdefekt, aAIP nicht-erythroider Typ	ja
12	c.34-12C>G	p.?	Spleißdefekt? unklar	nein
13	c.33G>T	p.Ala11Ala	Spleißdefekt, aAIP nicht-erythroider Typ	ja
14	c.779dup	p.Cys261Leufs*30	Duplikation mit Frameshift und STOP	nein
15	138C>A	p.Tyr46*	Nonsense-Mutation	(ja)
16	c.518G>A	p.Arg173Gln	Missense-Mutation	ja
17	c.500G>A	p.Arg167Gln	Missense-Mutation	ja
18	c.609dup	p.Gln204Alafs*6	Duplication mit Frameshift und STOP	ja

Tabelle 16: Mutationen bei Probanden mit AIP				
Patient	Genmutation NM_000190.3 14 exons	Protein	Mutationstyp	vorbeschrieben
19	c.331G>A	p.Gly111Arg	Missense-Mutation	ja
20			keine Mutation nachweisbar	
21	c.913-1G>A	IVS14-1G>A	Spleißdefekt	nein
22	c.33+2T>C	IVS1+2T>C	Spleißdefekt, aAIP nicht-erythroider Typ	ja
23	c.499C>T	p.Arg167Trp	Missense-Mutation	ja
24	c.445C>T	p.Arg149*	Nonsense-Mutation	ja
25	c.502G>A	p.Gly168Arg	Missense-Mutation	nein
26	c.33+2T>C	IVS1+2T>C	Spleißdefekt, aAIP nicht-erythroider Typ	ja
27	c.331G>A	p.Gly111Arg	Missense-Mutation	ja
28	c.913-2A>G	IVS14-2A>G	Spleißdefekt	ja
29	c.912+2T>C	p.?	Spleißdefekt sehr wahrscheinlich	ja
30	c.888_895dup	p.Ile299Argfs* 21	Duplikation mit Frameshift und STOP	nein
31	c.365_367delCTG	p.Ala122del	in-frame Deletion	nein
32	c.500G>A	p.Arg167Gln	Missense-Mutation	ja

Tabelle 16: Mutationen bei Probanden mit AIP				
Patient	Genmutation NM_000190.3 14 exons	Protein	Mutationstyp	vorbeschrieben
33	1. c.33+1G>A 2. c.498+5C>G	2. p.?	1. Spleißdefekt aAIP nicht- erythroider Typ 1. Spleißdefekt? Skip von Exon 8?	ja nein
34	c.92C>T	p.Ala31Val	Missense-Mutation	ja
35	liegt nicht vor			
36	c.825+2T>C	IVS13+2T>C	Spleißdefekt	ja
37	c.575G>A	p.Gly192Asp	Missense-Mutation	nein
38	c.331G>A	p.Gly111Arg	Missense-Mutation	ja
39	c.940C>T	p.Gln314*	Nonsense-Mutation	ja
40	c.601C>T	p.Arg201Trp	Missense-Mutation	ja
41	c.331G>A	p.Gly111Arg	Missense-Mutation	ja
42	c.33G>T	p.Ala11Ala	Spleißdefekt, aAIP nicht-erythroider Typ	ja
43	c.771+2T>C	IVS12+2T>C	Spleißdefekt Skip von Exon 12 wahrscheinlich	ja
44	c.770T>C	p.Leu257Pro	Spleißdefekt	ja
45	liegt nicht vor			
46	133delT		?	
47	c.748G>A	p.Glu250Lys	Missense-Mutation	ja
48	c.848G>A	p.Trp283*	Nonsense-Mutation	ja

Tabelle 16: Mutationen bei Probanden mit AIP				
Patient	Genmutation NM_000190.3 14 exons	Protein	Mutationstyp	vorbeschrieben
49	c.331G>A	p.Gly111Arg	Missense-Mutation	ja
50	liegt nicht vor			
51	c.267 -54_61 del gaaggggt		?	ja
52	c.625G>A	p.Gly218Arg	Missense?	ja?
53	c.517C>T	p.Arg173Trp	Missense-Mutation	
54	keine Mutation gefunden			
55	c.76C>T	p.Arg26Cys	Missense-Mutation	ja
56	keine Mutation gefunden			
57	c.77G>A	p.Arg26His	Missense-Mutation	

Tabelle 17: Verteilung der Mutationsarten bei AIP		
Mutation	Patient	Häufigkeit
Missense-Mutation	1,5,6,7,8,9,10,16,17,19,23,25, 27,32,34,37,38,40,41,44,47,49, 52,53,55,57	25
Nonsense-Mutation	2,15,24,39,48	5
Insertion / Deletion oder Duplikation mit konsekutivem Frameshift	4,14,18,30	4
Spleiß-Defekt	11,12,13,21,22,26,28,29, 33(2x),36,42,43	13
In frame Codon Deletion	31	1
unbekannte Variante / kryptisch	46,51	2
Gesamtzahl der Genträger		50 (ein Patient hat zwei Mutationen)

Tabelle 18: Mutationen bei Probanden mit PV				
Patient	Genmutation	Protein	Mutationstyp	vorbeschrieben
1	c.763C>T			
2	c.1082insC	-	Insertion mit konsekutivem Rasterschub	ja
3	c.1082insC	-	Insertion mit konsekutivem Rasterschub	ja
4	c.175C>T	p.Arg59Trp (R59W)	Punktmutation	ja
5	c.175C>T	p.Arg59Trp (R59W)	Punktmutation	ja

3.4. PBG-Desaminase-Aktivität in Abhängigkeit einzelner Mutationen

Der Durchschnittswert der PBG-Desaminase-Aktivität bei den acht von neun Indexpatienten mit der Mutation p.Gly111Arg, bei denen auch PBG-Desaminase-Aktivitäts-Werte vorliegen, liegt bei 54,5 %. Der Durchschnittswert aller 39 Patienten, bei denen eine andere Mutation vorliegt, liegt bei 51,0 % der Normalaktivität. Damit besteht kein statistisch signifikanter Unterschied der durchschnittlichen Enzymaktivitäten dieser beiden Gruppen ($p = 0,37$).

3.5. Auftreten von Lebertumoren

Bei zwei Patientinnen sind innerhalb des Beobachtungszeitraums Lebertumoren aufgetreten. Bei beiden Patientinnen wurde eine Tumorresektion durchgeführt.

Bei AIP-Pat. 43 ergab die histologische Analyse (durchgeführt am Institut für Allgemeine und Pathologische Anatomie der Technischen Universität München, Prof. Dr. med. Wilko Weichert) ein intrahepatisches cholangiozelluläres Karzinom. Bei der molekulargenetischen Untersuchung von Tumorgewebe im Labor von Dr. Th. Haverkamp konnte keine somatische Zweitmutation im PBG-Desaminase-Gen nachgewiesen werden (Haverkamp et al., 2017, in Vorbereitung).

AIP-Pat. 22 ist bedauerlicherweise nach einer Leberteilektomie verstorben. Histologisch handelte es sich um ein mäßiggradig differenziertes hepatozelluläres Karzinom, das in sano entfernt werden konnte. Im angrenzenden Leberparenchym zeigte sich eine geringe portale und beginnende septenbildende Fibrose (befundet durch Prof. Dr. Th. Knösel am pathologischen Institut der LMU München).

Im Tumorgewebe dieser Patientin konnte im Labor von Dr. Th. Haverkamp eine somatische **Zweitmutation im PBG-Desaminase-Gen** des ursprünglich nicht mutierten Allels nachgewiesen werden: **Exon 6 Rasterschub-Mutation c. 212_227delTTGGAGAGAAAAGCCT** (Haverkamp et al., 2017, in Vorbereitung).

3.6. Lebertransplantationen

Bei einer Patientin (Pat. 55) wurde aufgrund der rezidivierenden und stark ausgeprägten Symptomatik mit teilweise unklaren beziehungsweise wechselnden Triggern, die auch unter prophylaktischer Hämarginat-Therapie nicht sistierte, eine Lebertransplantation durchgeführt.

Die schweren Schübe der Patientin traten mit Schmerzen auf, die auch mit Opiaten nicht beherrschbar waren. Auch die neurologische Symptomatik war stark ausgeprägt. Insgesamt war die Lebensqualität der Patientin durch ihre Erkrankung sehr stark beeinträchtigt.

Die Transplantation konnte komplikationslos durchgeführt werden. In den ersten 15 Monaten nach der Transplantation, zu denen uns Daten vorliegen, stellte sich die

Patientin regelmäßig zur Nachsorge im Transplantationszentrum vor. In dieser Zeit traten keine schwerwiegenden transplantationsbedingten Komplikationen auf.

3.7. Mortalität

Von den 57 AIP-Indexpatienten sind drei (5,3%) im Beobachtungszeitraum verstorben.

Alle drei hatten eine manifeste Form der AIP. Somit sind 6,7% der symptomatischen Patienten verstorben.

Eine Patientin (Pat.22) entwickelte ein hepatozelluläres Karzinom (im Tumorgewebe somatische Zweitmutation, siehe 3.5, S. 65) und verstarb nach einer Leber-teilresektion, bei der der Tumor in sano entfernt werden konnte.

Eine 22-jährige Patientin (Pat.50) verstarb an den Folgen der Erstmanifestation der Erkrankung. Sie zeigte ein stark ausgeprägtes Krankheitsbild mit schwerer abdomineller Symptomatik mit Stuhlverhalt und Erbrechen, Elektrolytentgleisung (Hyponatriämie und Hypokaliämie), optischen und akustischen Halluzinationen, proximal betonter Tetraparese, Intubation bei Zwerchfellparese und Notwendigkeit eines passageren Schrittmachers bei rezidivierenden Asystolien. Von Beginn der Symptomatik bis zur Diagnosestellung vergingen mehr als zwei Wochen, obwohl der Familie bekannt war, dass der Vater Genträger und zwei Tanten an AIP erkrankt waren.

Eine weitere Patientin (Pat. 11), bei der die Erkrankung im Alter von 46 Jahren ausgebrochen war, verstarb im Alter von 63 Jahren. Bei ihr bestand aufgrund der neurologischen Residualsymptomatik nach dem ersten, sehr schweren Schub mit Tetraparese eine anhaltende Bindung an einen Rollstuhl. Sie zeigte einen chronisch-rezidivierenden Verlauf der Erkrankung mit chronischer Niereninsuffizienz als Komplikation. Die Todesursache ist unklar geblieben.

Alle fünf PV-Patienten sind im Beobachtungszeitraum wohlauf.

3.8. Rücklaufquote der versandten Fragebögen

Von den insgesamt 57 Fragebögen, die an Probanden verschickt wurden, habe ich 30 zurückerhalten, was einer Rücklaufquote von rund 53 % entspricht.

Der Rücklauf von sieben Fragebögen erbrachte die Information, dass die Patienten weiterhin keinen Schub erlitten hatten.

Von den 23 Patienten mit Schüben konnten in Einzelfällen einzelne Fragen nicht ausgewertet werden, da zu diesen von den jeweiligen Patienten keine oder nicht verwertbare Angaben gemacht wurden.

Die im Folgenden dargestellten Ergebnisse beruhen zu etwa 80% auf Informationen, die durch die Auswertung der Fragebögen gewonnen werden konnten und zu 20% auf der Auswertung der Krankenakten und persönlichen Gesprächen.

3.9. Charakteristika von Porphyrieschüben

(anhand von anamnestischen Informationen und ergänzendem Fragebogen)

3.9.1. Alter bei Erstmanifestation der Erkrankung

Das Alter bei Erstmanifestation wurde in den meisten Fällen den Krankenakten entnommen und nur in Einzelfällen durch den Fragebogen ermittelt.

Das durchschnittliche Alter der eingeschlossenen symptomatischen Anlageträger bei der Erstmanifestation der Erkrankung in Form eines Porphyrieschubes lag bei 32,23 Jahren bei einer Verteilung zwischen 16 bis 65 Jahren. Bei Frauen lag das Durchschnittsalter bei Auftreten des ersten Schubes der Erkrankung bei 31,81 Jahren, bei Männern bei 34,83 Jahren. Somit zeigte sich kein signifikanter Unterschied zwischen dem Alter der Erstmanifestation von Frauen und Männern ($p = 0,52$).

3.9.2. Anzahl der Schübe

Informationen über die Anzahl der Porphyrieschübe, die seit Ausbruch der Erkrankung aufgetreten sind, konnte ich bei 45 Patienten erheben, 39 davon Frauen,

sechs Männer (Tabelle 16). Bei allen anderen wurde die Anlage entweder bisher nicht manifest oder es liegen keine Informationen über den aktuellen Stand vor. Bisher einen Schub erlitten 15 Patienten (33,3%), bei 13 (28,9%) Patienten traten zwei bis fünf Schübe auf und bei 17 Patienten (37,7 %) mehr als fünf Schübe. Bei den Frauen liegt der Anteil derjenigen mit mehr als fünf Schüben bei 38,5 % (15/39), bei den Männern bei 33,3 % (2/6), während der Anteil der Patienten mit nur einem Schub bei Frauen bei 36 % (14/39) und bei Männern bei 16,7 % (1/6) liegt. Chronisch-rezidivierende Porphyr-Schübe, die über einen Zeitraum von mehr als einem Jahr auftraten oder eine Prophylaxe in Form von regelmäßigen Normosang®-Infusionen (einwöchig bis alle zwei Monate) oder eine Behandlung mit einem GnRH-Analogon erforderlich machten, zeigten 15 Patienten (33,3%) (14 Frauen, ein Mann). Patientin 2 zeigt einen besonders schweren Verlauf der Erkrankung mit chronisch-rezidivierenden Schüben im Abstand von zwei bis vier Wochen trotz regelmäßiger Normosang®-Infusionen. Der Normosang®-Bedarf nahm bei ihr im Verlauf der Jahre zu. Bei sieben Patienten (46,7%) mit rezidivierenden Schüben wurden bereits erhöhte Kreatininwerte festgestellt.

3.9.3. Notwendigkeit intensivmedizinischer Versorgung

20 von 45 (44,4%) symptomatischen Porphyrerkrankungsträgern wurden mindestens einmal intensivmedizinisch auf einer Intensiv- oder Intermediate-Care-Station versorgt.

3.9.4. Häufigkeit von Hyponatriämien

Bei 51,1 % (23/45) der symptomatischen Patienten ist mindestens einmal im Verlauf der Erkrankung im Rahmen eines Schubes eine Hyponatriämie aufgetreten.

3.9.5. Behandlung mit Hämarginat

Bei 29 von 45 (64,4%) symptomatischen Porphyrieanlageträgern erfolgte mindestens einmal eine Behandlung mit Hämarginat.

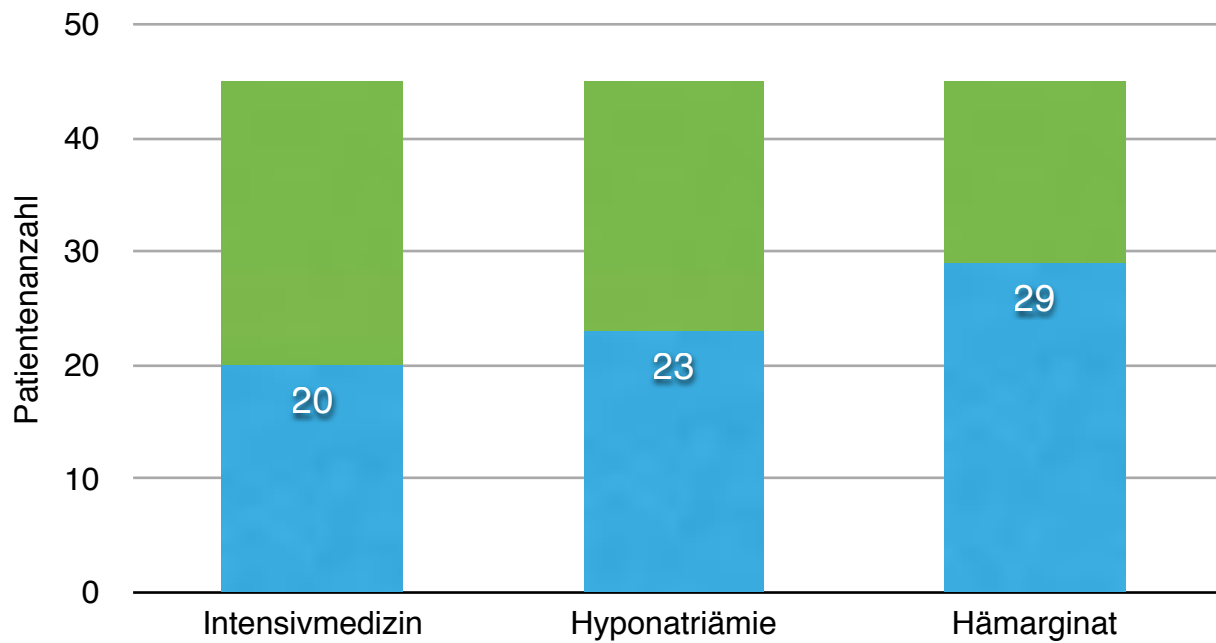


Abb. 15: Häufigkeit intensivmedizinischer Behandlung, Auftreten von Hyponatriämie und Behandlung mit Hämarginat. Grün = Gesamtzahl der Patienten , blau jeweils die absolute Häufigkeit des jeweiligen Kriteriums

Tabelle 19: Charakteristika akuter Schübe bei AIP-Patienten						
Pat.	Alter bei Erstmanifestation	Anzahl der Schübe			Häm-Arginat	Hyponatriämie
		1	2-5	6-		
1	32		X			
2	16			X	ja	ja
3	22		X			
4	26			X	ja	ja
5	23			X	ja	ja
6	25	X			ja	ja
7	43			X	ja	ja
8	35		X			
9	45		X		ja	
10	65			X	ja	ja
11	46			X	ja	ja
12	22		X		ja	ja
13	38			X	nein	
14	31		X		nein	ja
15	27	X			ja	ja
16	23	X				
17	35			X	ja	
18	44			X	ja	
19	bisher keine Schübe					
20	bisher keine Schübe					
21	34	X			ja	
22	40	X			nein	ja
23	34			X	ja	

Tabelle 19: Charakteristika akuter Schübe bei AIP-Patienten						
Pat.	Alter bei Erstmanifestation	Anzahl der Schübe			Häm-Arginat	Hyponatriämie
		1	2-5	6-		
24	30			X	ja	ja
25	26			X	ja	ja
26	31	X			ja	ja
27	bisher keine Schübe					
28	23	X			ja	ja
29	29			X	ja	ja
30	24			X	ja	ja
31	23		X		ja	ja
32	bisher keine Schübe					
33	19		X			
34	43	X				ja
35	keine Angabe			X	ja	
36	bisher keine Schübe					
37	39		X		ja	ja
38	bisher keine Schübe					
39	24		X			ja
40	bisher keine Schübe					
41	bisher keine gesicherten Schübe				ja	
42	bisher keine Schübe					
43	39	X			ja	

Tabelle 19: Charakteristika akuter Schübe bei AIP-Patienten						
Pat.	Alter bei Erstmanifestation	Anzahl der Schübe			Häm-Arginat	Hyponatriämie
		1	2-5	6-		
44	25		X			ja
45	62	X			ja	
46	21	X			ja	ja
47	bisher keine Schübe					
48	31		X			ja
49	kein gesicherter Schub					
50	22	X				ja
51	bisher keine Schübe					
52	30	X				ja
53	29			X	ja	ja
54	keine Angabe	X				
55	38			X	ja	ja
56	34	X				
57	38		X		ja	ja

3.10. Symptome

3.10.1. Symptome während des Schubes

Bei 23 der symptomatischen Patienten (Frage 2 des Fragebogens, S. 36) konnten wir Informationen über die Symptome, die mit einem Schub einhergehen, gewinnen. Das folgende Diagramm führt die abgefragten Symptome und den Anteil der betroffenen Patienten auf.

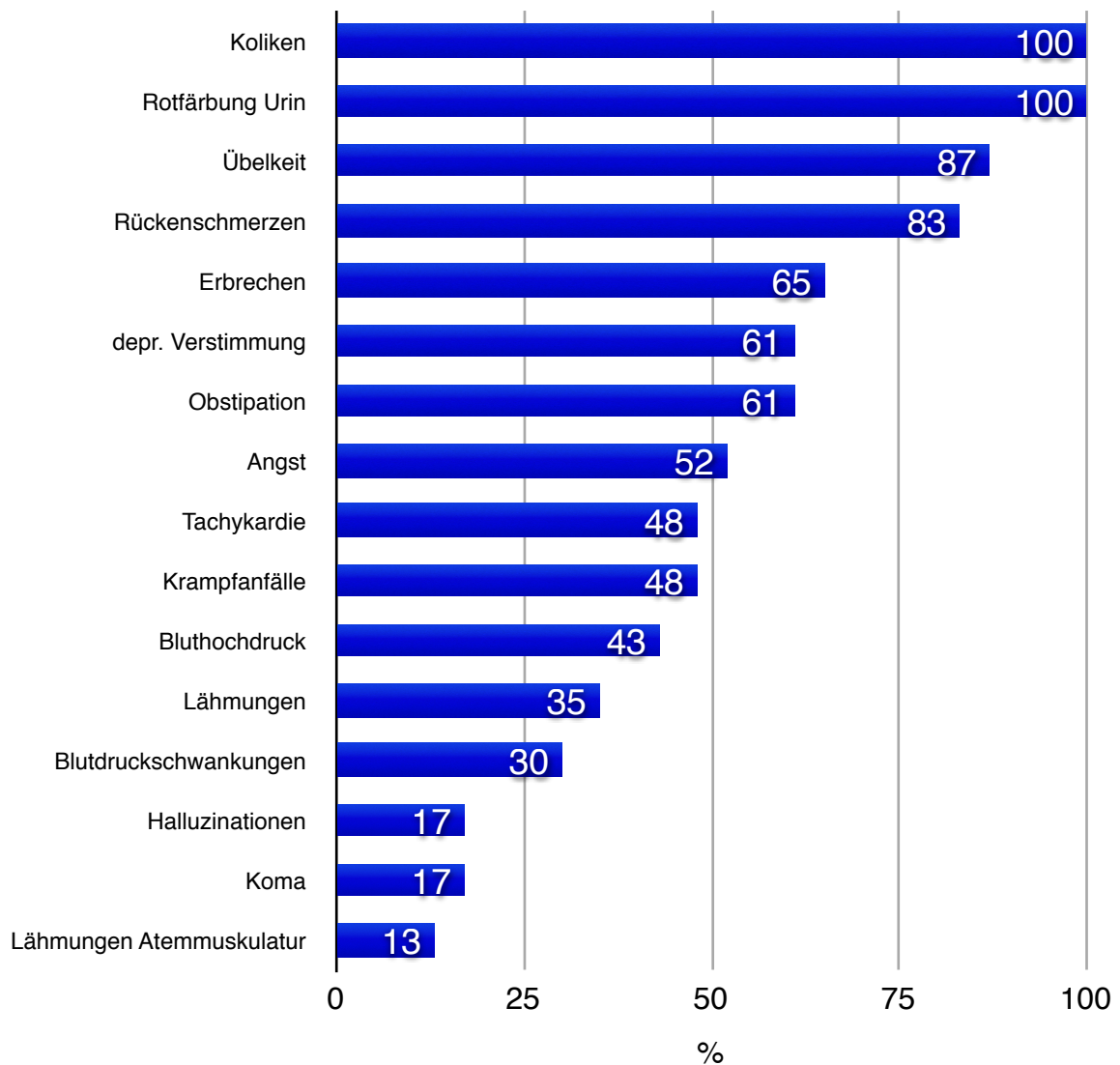


Abb. 16: Klinische Zeichen und Symptome im akuten Schub

Zudem hatten die Patienten die Möglichkeit, nicht abgefragte Symptome zu ergänzen :

Tabelle 20: Symptome im Schub, die von Patienten ergänzt wurden			
gastrointestinale Symptome	neurologische Symptome	psychische Symptome	allgemein-vegetative Symptome
Durchfall (5)	Missempfindungen und Schmerzen (10)	Nervosität/Unruhe (2)	Schwäche und Erschöpfung (2)
Stuhlfärbung (1)	Reflexausfall (2)	Verwirrtheit (1)	Schweißausbrüche (2)
Ikterus (1)	Sehstörungen (2)	Erinnerungslücken (1)	Schlaflosigkeit (1)
	Blasenschwäche (1)		Appetitlosigkeit (1)
			Druckgefühl auf der Brust (1)
			Kopfschmerzen (1)
			Hautirritationen (4)

3.10.2. Symptome im schubfreien Intervall (Frage 3 des Fragebogens, S.36)

Eine Rotfärbung des Urins wurde von drei Patienten, die diese im Schub hatten, auch zwischen den Schüben angegeben. Außerdem:

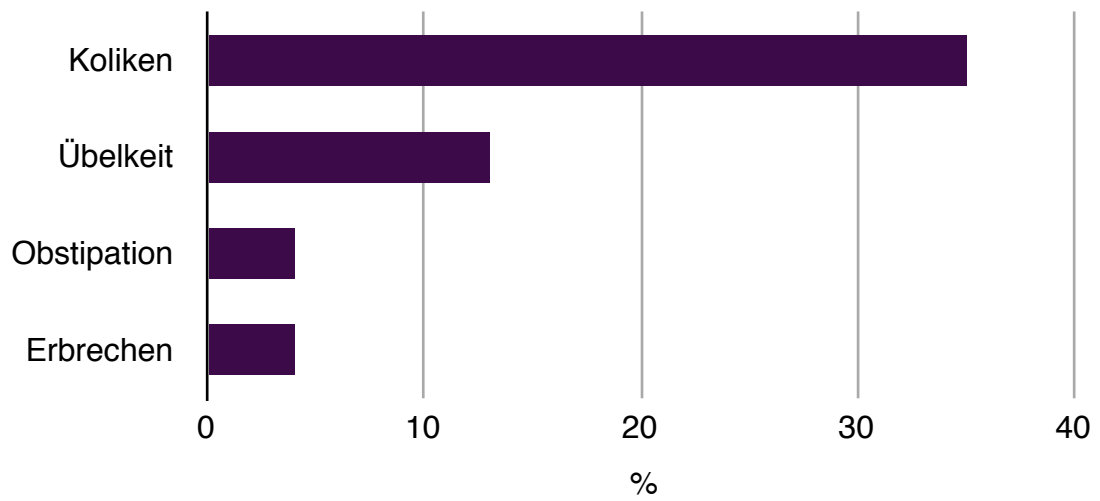


Abb. 17: Gastrointestinale Symptome im schubfreien Intervall

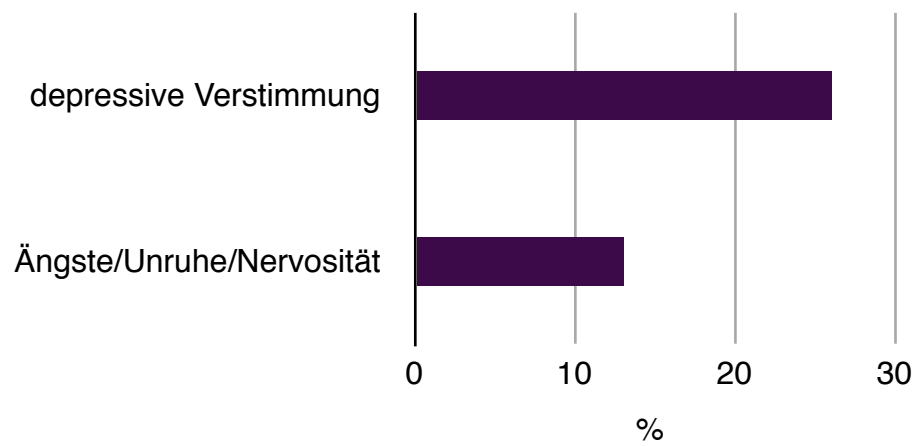


Abb. 18: Psychische Symptome im schubfreien Intervall

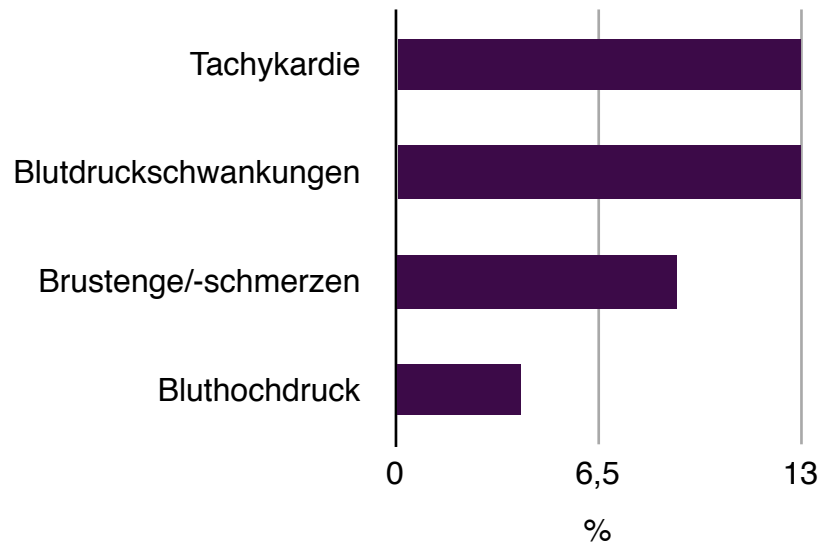


Abb. 19: Kardiovaskuläre Symptome im schubfreien Intervall

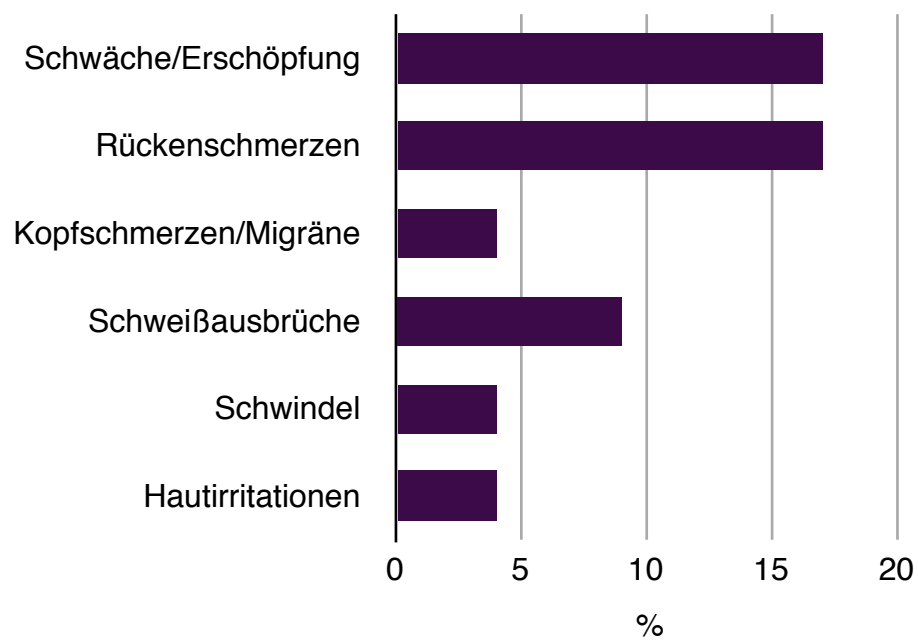


Abb. 20: Allgemein-vegetative Symptome im schubfreien Intervall

3.11. Lebensqualität

3.11.1. Hierarchie der beeinträchtigenden Symptome

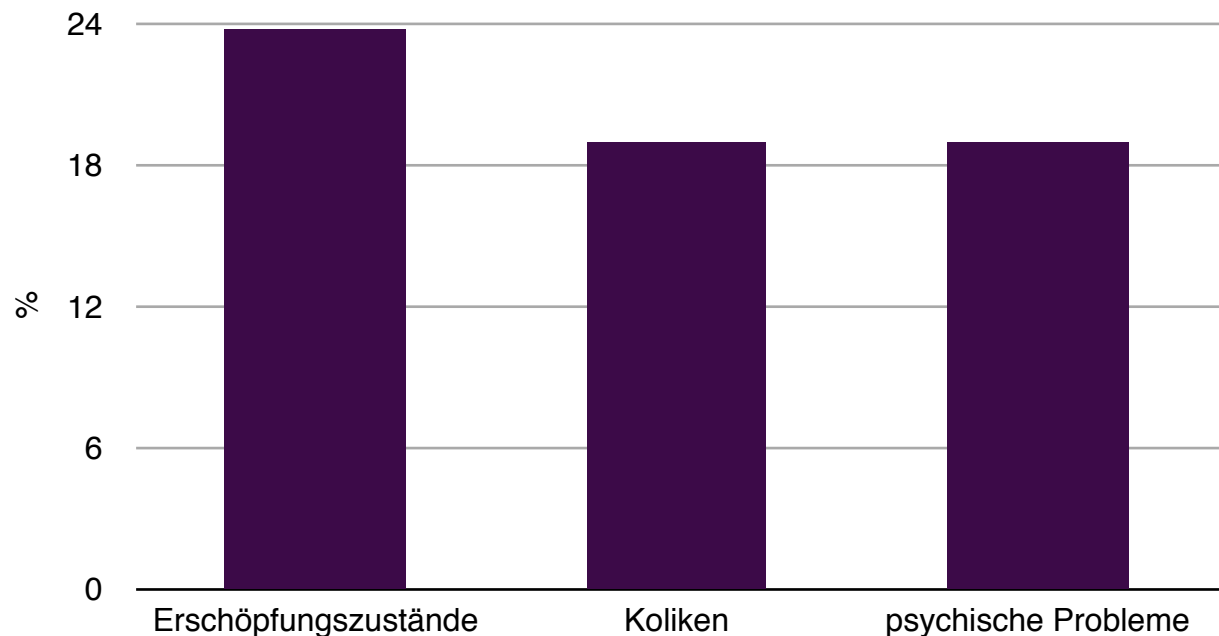


Abb. 21: Symptome, die die Lebensqualität subjektiv am meisten beeinträchtigen: Prozentangaben zu den drei am häufigsten an erster Stelle genannten Symptomen

Mit Frage 4 wurde die Beeinträchtigung durch einzelne porphyrieassoziierte Symptome erfragt (S.38).

Nur zwei von 23 Patienten gaben an, nicht beeinträchtigt zu sein.

Von den 21 anderen Patienten wurden als die Lebensqualität beeinträchtigend insgesamt von zwölf Patienten gastrointestinale Symptome genannt, von neun Patienten psychische, von sechs Patienten neurologische, sowie von zwei Patienten Herz- Kreislauf -Symptome.

An erster Stelle fanden sich am häufigsten Erschöpfungszustände (5), vor Koliken (4) und psychischen Problemen (4).

Ein Patient litt über fünf Monate an einer Tetraplegie und erhielt über diesen Zeitraum ein Tracheostoma, das für ihn die gravierendste Beeinträchtigung im Verlauf seiner Erkrankung darstellte. Eine Patientin ist aufgrund ihrer Lähmungen dauerhaft auf einen Rollstuhl angewiesen und nannte ihre Lähmungen an erster Stelle.

Insgesamt wurden gastrointestinale (12) und psychische Symptome (9) am häufigsten als die Lebensqualität der Patienten beeinträchtigende Symptome genannt (ohne Berücksichtigung der Stelle, an der sie genannt wurden).

3.11.2. Beeinträchtigungen in verschiedenen Aspekten des täglichen Lebens

Unter Punkt 5 des Fragebogens (S. 38) wurde die Beeinträchtigung der Lebensqualität in sechs speziellen Lebensbereichen abgefragt.

3.11.2.1. Mobilität - Beweglichkeit (Unterpunkt von Frage 5 des Fragebogens)

19 von 23 Patienten geben an, von einer Beeinträchtigung Ihrer Mobilität durch Symptome der AIP betroffen zu sein.

Neurologische Symptome wurden fünfmal genannt und beziehen sich auf Polyneuropathien (2), sowie in drei Fällen auf Lähmungen. Einer der drei Patienten mit Lähmungen leidet nach überstandener Tetraplegie noch immer unter einer Fußheberschwäche, eine Patientin benötigte dauerhaft einen Rollstuhl, eine Patientin berichtet über große Anstrengungen über einen langen Zeitraum bevor sie wieder gehen konnte.

Von fünf Patienten wurden Erschöpfungszustände als Grund für eine beeinträchtigte Mobilität angegeben. Gastrointestinale Symptome, wie Koliken, Krämpfe und Übelkeit wurden von vier Patienten genannt.

Rückenschmerzen wurden in zwei Fällen als Mobilitätshindernis genannt.

Psychische Symptome wurden von einer Patientin als Grund genannt, der ein Verlassen des Hauses erschwert.

In einem Fall wird, insbesondere während des Schubes, eine starke Tachykardie beschrieben, sodass Aufstehen und Bewegen nur mit fremder Hilfe möglich sind.

3.11.2.2. Selbstversorgung

(Unterpunkt von Frage 5 des Fragebogens)

Vier von 23 Patienten geben an, noch keine Einschränkung ihrer Fähigkeit, sich selbst zu versorgen, erfahren zu haben, 19 Patienten waren zumindest zeitweise in ihrer Selbstversorgung eingeschränkt.

Neun Patienten geben eine eingeschränkte Fähigkeit zur Selbstversorgung lediglich während der Schübe und teilweise in der Rekonvaleszenz-Phase an.

Gravierend beeinträchtigt sind bzw. waren die drei von Lähmungen betroffenen Patienten, wobei einer (Tetraplegie und Tracheostoma) über einen Zeitraum von fünf Monaten auf Pflege angewiesen war. Dieser Patient leidet noch immer unter einer Fußheber-Schwäche.

Eine weitere Patientin war von 2005 - 2010 wegen einer Lähmung von Armen und Beinen von regelmäßiger Hilfe abhängig. Nach Rückbildung der Lähmungen bestehen weiterhin Bewegungseinschränkungen, aufgrund derer sie Hilfe benötigt.

Eine andere Patientin, die inzwischen verstorben ist, war durch Lähmungen dauerhaft an den Rollstuhl gebunden und bedurfte der Unterstützung durch ihre Familie und eine Haushaltshilfe.

Eine Patientin beschreibt, seit 1977 in allen Lebensbereichen und damit auch in Ihrer Fähigkeit zur Selbstversorgung eingeschränkt zu sein.

Eine Patientin gibt an, nicht mehr in der Lage zu sein, ihren Haushalt zu führen.

Eine weitere Patientin war im Jahr 1982 für drei Monate nicht in der Lage, sich selbst zu versorgen und fühlt sich seitdem nicht mehr voll leistungsfähig.

Wenn man von den vier Patienten absieht, die sich uneingeschränkt selbst versorgen können, ergibt sich, dass von den verbleibenden 19 Patienten 15 mindestens phasenweise, während der Schübe oder aufgrund von akuten Symptomen im Schubintervall, Hilfe benötigen, während vier andere Patienten durch Lähmungen (3) und durch andere Symptome (1) dauerhaft in ihrer Fähigkeit zur Selbstversorgung eingeschränkt sind.

3.11.2.3. Beruf

(Unterpunkt von Frage 5 des Fragebogens)

Fünf von 23 Patienten gaben an (21,7%), aufgrund ihrer Erkrankung bereits Probleme mit ihrem Arbeitgeber gehabt zu haben.

Elf von 23 (47,83%) Patienten bejahten, durch die Krankheit an ihrem beruflichen Fortkommen / ihrer Karriere gehindert zu sein.

Sechs von 23 (26,09%) Patienten gaben an, schon einmal eine Arbeitsstelle aufgrund ihrer Erkrankung verloren zu haben, in einem Fall sogar bereits mehrmals.

Vorzeitig berentet wurden zwei Patientinnen (8,7%). Die Berentung erfolgte in einem Fall mit 52 Jahren, in einem anderen bereits mit 47 Jahren.

Eine im Jahr 1967 geborene Patientin (Friseurin) ist berufsunfähig.

Eine andere Patientin, ebenfalls Friseurin, lässt sich zur Erzieherin umschulen, eine dritte, ebenfalls in diesem Beruf tätige Patientin, berichtet von einer Einschränkung ihrer Tätigkeit, da der Umgang mit Dauerwellen-Laugen und Haarfärbemitteln inzwischen starkes Unwohlsein bei ihr auslöse.

Eine Patientin, der nach sechs Monaten Krankenstand ein Aufhebungsvertrag angeboten wurde, lehnte diesen ab. Seit der wöchentlichen Infusion mit Normosang® ist sie wieder arbeitsfähig.

Ein Patient berichtet, sein Leben als Freiberufler, der nur etwa 30 % arbeitet, dem Umstand seiner Erkrankung und der damit einhergehenden verminderten Leistungsfähigkeit angepasst zu haben.

Eine andere Patientin, die mehrmals stationär behandelt werden musste, berichtet dessen ungeachtet von einem guten Einvernehmen mit Ihrem Arbeitgeber, der von ihr über ihre Krankheit unterrichtet wurde.

Keinerlei berufliche Einschränkungen gaben nur neun Patienten (39,13%) an, darunter eine Patientin, die für ihren Ehemann gearbeitet hat und drei Hausfrauen bzw. Mütter und eine Rentnerin.

3.11.2.4. Freizeit

(Unterpunkt von Frage 5 des Fragebogens)

Keine Einschränkungen bei Freizeitaktivitäten, Sport und Reisen gaben nur sechs von 23 Patienten (26,09%) an.

Nur geringfügig durch ihre Krankheit beeinträchtigt sind vier Patienten: Eine Patientin meidet allzu große Anstrengungen, eine andere muss nach der Nahrungsaufnahme lediglich eine Pause einhalten, ein dritter hat auf regelmäßige Mahlzeiten zu achten. Eine Patientin benötigt nach den Schüben Erholungsphasen, hat danach aber keinerlei Einschränkungen.

Sechs Patienten sind in der Lage, ihren Hobbys in vermindertem Umfang nachzugehen, Fernreisen kommen jedoch nicht in Frage.

Sieben Patienten sind nicht mehr in der Lage, ihre Hobbys auszuüben oder mindestens sehr stark eingeschränkt in ihren Freizeitaktivitäten. In drei Fällen sind dafür Bewegungseinschränkungen oder Lähmungen verantwortlich, in den anderen mangelnde Kraft und Erschöpfung.

3.11.2.5. Durch die Erkrankung bedingtes Risiko bei chirurgischen Eingriffen und bei Erkrankungen

(Unterpunkt von Frage 5 des Fragebogens)

Acht von 23 Patienten hatten verschiedene chirurgische Eingriffe wie Leber-Teilentfernung, Eierstock-Entfernung, Port-Implantationen, Anus praeter und Rückverlegung, Schulter-Operation, sowie Erkrankungen wie Fibromyalgie und Asthma/Allergien, in deren Zusammenhang nicht über Komplikationen berichtet wurde.

Von drei Patienten (13,04%) wird über das Auftreten von Schüben nach einem chirurgischen Eingriff (Implantation Herzklappe, Varizen-Operation und Port-Implantation) berichtet. In einem weiteren Fall wird über Beschwerden nach einer Lokalanästhesie beim Zahnarzt berichtet.

Zwei Patienten (8,7%) (Hüft-Operation, Gallen-Operation, Kaiserschnitt) berichten über starke Schmerzen nach der Operation, da die verabreichten Schmerzmittel (z.B. Paracetamol, Aspirin) nicht ausreichend waren bzw. keine Schmerzmittel verabreicht wurden.

Ein Patient musste im Zusammenhang mit der konservativen Behandlung eines Bandscheiben-Vorfalls aufgrund einer Hypertonie die Schmerztherapie abbrechen.

Ein Patient hatte im Zusammenhang mit einer Bandscheiben-Operation eine Myelographie, die er „sehr schlecht vertragen“ hat.

Damit ergibt sich, dass sieben von 23 Patienten (30,43%) im Zusammenhang mit medizinischen Behandlungen oder Erkrankungen Komplikationen entwickelten oder Schwierigkeiten mit der Behandlung hatten, wobei diese teilweise auf die AIP zurückgeführt werden können. Im Vordergrund standen hier Porphyriesymptome, die durch einen chirurgischen Eingriff ausgelöst wurden (in drei Fällen) und insuffiziente Schmerzbehandlung; Ursachen dafür sind unter anderem durch die Porphyrie bedingte Unverträglichkeiten oder Unsicherheiten bezüglich der bei Porphyrie „erlaubten“ Medikamente auf Seiten des ärztlichen Personals.

Es zeigt sich also ein porphyriebedingtes Risiko für Porphyriepatienten bei chirurgischen Eingriffen und eine durch die Erkrankung erschwerte Behandlung anderer Krankheitszustände.

3.11.2.6. Schwangerschaften / Kinder

(Unterpunkt von Frage 5 des Fragebogens, ergänzt durch Akten Daten)

Sieben von 21 AIP-Patientinnen, bei denen hierzu Daten vorliegen, sind kinderlos. In drei Fällen gibt es keine Angaben zu den Gründen. Eine Patientin (Pat. 6) ist aktuell zum ersten Mal schwanger. Einer Patientin (Pat. 4) wurde wegen ihrer AIP-Erkrankung von Seiten eines Arztes davon abgeraten, Kinder zu bekommen, eine andere Patientin (Pat. 33) hat sich bewusst gegen Kinder entschieden, eine weitere (Pat. 7) ist ungewollt kinderlos.

Die 14 anderen Patientinnen hatten insgesamt 31 Schwangerschaften (keine Mehrlingsschwangerschaften), aus denen 23 Kinder entstanden sind (drei Patientinnen sind aktuell noch schwanger). Es gab einen Abort, der nach Angaben der Mutter (Pat. 13) in keinem Zusammenhang mit der AIP stand, und drei weitere, bei denen es von den Müttern (Pat. 24,48) keine Angaben dazu gab. 17 Schwangerschaften und Geburten verliefen ohne schwerwiegende Komplikationen.

Bei einer Patientin (Pat. 2) erfolgte in der ersten Schwangerschaft in der 17. Schwangerschaftswoche eine Abortinduktion aufgrund der Erkrankung. Der

pathologisch-anatomische, zytologische Befund (durchgeführt am Institut für Pathologie, Prof. Dr. med. Karlheinz Wurster, Dr. A. Förster) ergab eine für das Gestationsalter zu schwere Plazenta, fokale frische subchoriale Einblutungen, den fokalen Nachweis einer Zottenstromafibrose und einzelne marginale Gitterinfarkte. Außerdem konnte fokal eine akute Perivillitis nachgewiesen werden und es wurde eine basal anhaftende nekrotische und regressiv veränderte Decidua beschrieben. Die histologischen Veränderungen der Plazenta seien mit einer chronischen Perfusionsstörung vereinbar.

Eine zweite Schwangerschaft wenige Monate später verlief komplikationslos.

Eine Patientin (Pat. 12) hatte zu Beginn der ersten Schwangerschaft einen Schub, danach weder im Verlauf der Schwangerschaft noch bei der Geburt Komplikationen. Sie ist derzeit mit dem zweiten Kind schwanger.

Eine Patientin (Pat. 5) hatte im dritten Schwangerschaftsmonat einen Schub, der mit Normosang® behandelt wurde. Ansonsten traten im Rahmen von Schwangerschaft und Geburt keine weiteren Komplikationen auf.

Eine weitere Patientin (Pat. 53) hatte während der ersten Schwangerschaft einen Schub. Außerdem traten Komplikationen im Rahmen des Kaiserschnitts auf, der in der 38. Woche aufgrund von Mekonium im Fruchtwasser durchgeführt wurde. Unter Spinalanästhesie kam es zu einer Ateminsuffizienz nach der Gabe von Oxytocin. Außerdem bestanden Übelkeit und ein thorakales Druckgefühl. Daraufhin wurde die Patientin unter Propofol-Narkose intubiert. Es wurde ein Zusammenhang der Symptome mit der vorbekannten AIP vermutet. Aktuell erwartet diese Patientin ein zweites Kind.

Eine Patientin (Pat. 10) gab zwei Schwangerschaften an, deren Verlauf ohne Probleme war, wie auch die Geburten. Allerdings litt die Patientin nach der ersten Entbindung an einer Schwangerschaftspsychose.

Eine Patientin (Pat. 14), die vor der Diagnosestellung zwei Kinder per Kaiserschnitt entbunden hat, war nach der ersten Geburt extrem geschwächt und vermutet retrospektiv einen möglichen ersten Schub aufgrund der PDA bzw. der Wehenmittel. Die zweite Schwangerschaft verlief komplikationslos.

Eine Patientin (Pat. 43) musste zu Beginn der Schwangerschaft wegen Erbrechens einen Monat in der Klinik verbringen, danach verlief die Schwangerschaft normal.

Eine Patientin (Pat. 39) hatte zwar eine komplikationslose Schwangerschaft und Geburt, fühlte sich aber nach eigenen Angaben psychisch stark belastet, da sie mit

den behandelnden Ärzten nicht zufrieden war und diese zweimal wechselte, um dann in der Schweiz zu entbinden. Bei einem Arzt sei sie auf Unverständnis darüber gestoßen, wie man bei ihrer Diagnose überhaupt ein Kind kriegen könne.

Insgesamt stellt sich die Situation für die an AIP erkrankten Frauen in Bezug auf Schwangerschaften und Geburten durchaus positiv dar. Auf 23 erfolgreiche Schwangerschaften kommen lediglich drei gesicherte Schübe, ein weiterer Schub führte allerdings bei einer Patientin zur Einleitung eines Schwangerschaftsabbruchs.

3.11.3. Beeinträchtigung der allgemeinen Lebensqualität

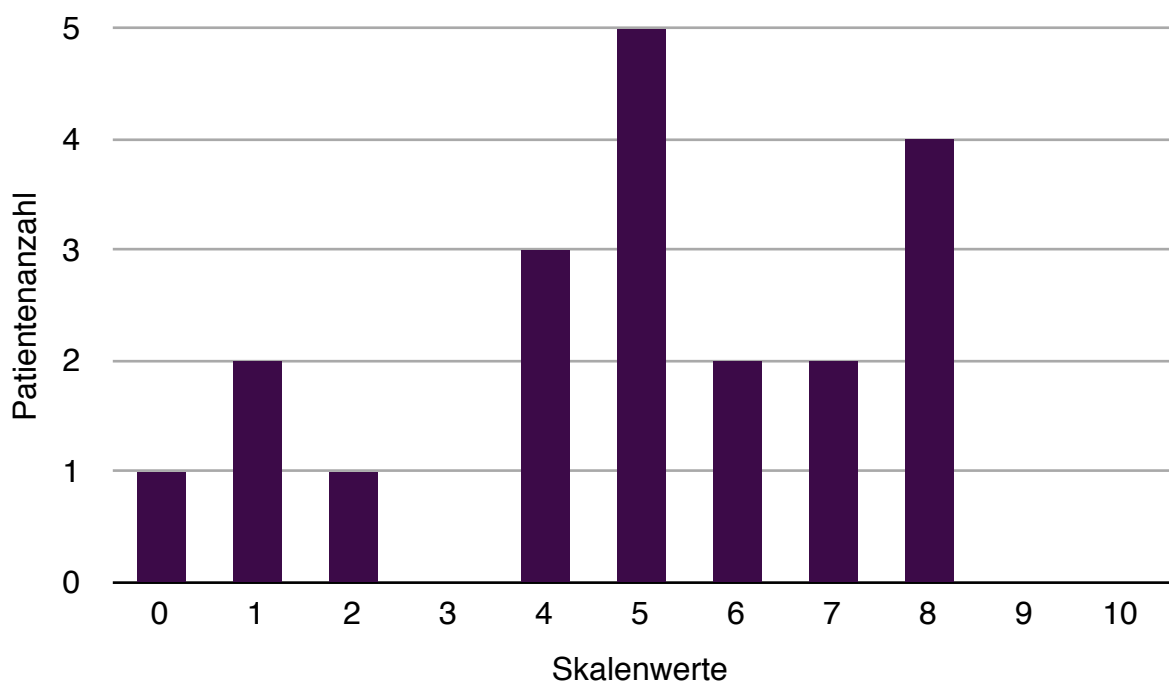


Abb. 22: Allgemeine Beeinträchtigung der Lebensqualität anhand einer Skala von 0 bis 10
(0 = keine Beeinträchtigung, 10 = größtmögliche Beeinträchtigung)

Bei der Beeinträchtigung der allgemeinen Lebensqualität auf einer Skala von 0 bis 10 (0 = keine Beeinträchtigung, 10 = größtmögliche Beeinträchtigung) gaben die Patienten im Durchschnitt einen Wert von 4,95 an.

3.11.4. Stimmung / Psyche

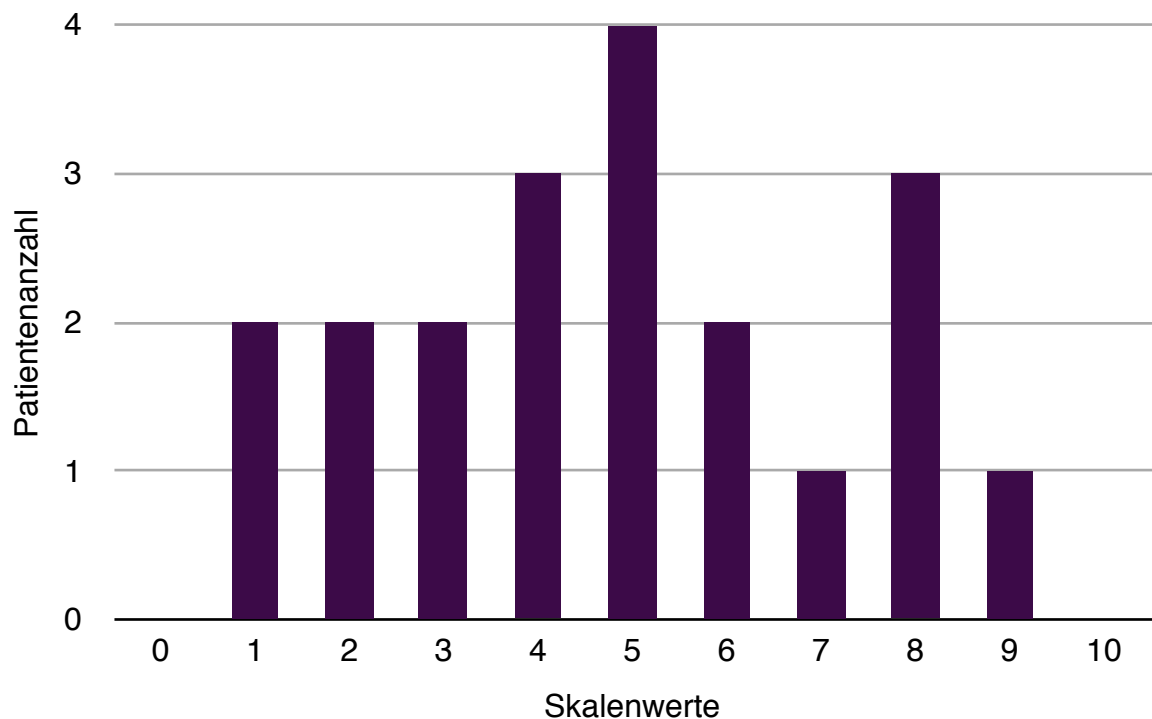


Abb. 23: Beeinträchtigung der Stimmung / Psyche anhand einer Skala von 0 bis 10
(0 = keine Beeinträchtigung, 10 = größtmögliche Beeinträchtigung)

Auf die Frage (Frage 7 des Fragebogens, S. 39), ob sie seit ihrer Erkrankung häufiger unter Angstgefühlen leiden würden als früher, gaben acht Patienten an, nie unter Angstgefühlen zu leiden, acht selten, drei monatlich, drei wöchentlich und einer täglich. 17 von 23 Patienten gaben an, vor der Diagnose Ihrer Erkrankung unter keinerlei psychischen Problemen gelitten zu haben. Eine Patientin hatte nach der 1. Entbindung im Jahr 1970, vor der Diagnose-Stellung, eine Schwangerschaftspsychose. Drei Patienten geben an, schon als Kind Ängste vor Dunkelheit und Alleinsein gehabt zu haben, bzw. ernst und schwermütig gewesen zu sein. Ein Patient berichtet über häufige Gefühle von Hilflosigkeit, Überforderung und mangelndem Selbstwertgefühl. Ein weiterer Patient gibt an, in der Öffentlichkeit als Kind sehr schüchtern gewesen zu sein.

Bei der Beeinträchtigung der Stimmung durch die Erkrankung auf einer Skala von 0 bis 10 (0 = keine Beeinträchtigung, 10 = größtmögliche Beeinträchtigung) gaben die Patienten im Mittel einen Wert von 4,8 an.

3.12. Medikamentöse Behandlung

Mit Frage 8 des Fragebogens (S.40) wurde nach der medikamentösen Behandlung bei Porphyrie gefragt.

3.12.1. Medikamente

3.12.1.1. Normosang®

14 von 23 Patienten haben Normosang® erhalten. Vier Patienten haben Normosang® einmalig erhalten, wobei zwei angeben, es nicht vertragen zu haben. Ein Patient macht keine Angaben, ein weiterer, der es anlässlich eines Klinik-Aufenthaltes bekommen hat, hat „keine Besserung“ verspürt.

Zehn Patienten erhielten oder erhalten mehrmals Normosang®, vier davon sogar regelmäßig (alle zehn Tage / in zweiwöchigem Abstand / monatlich / ca. alle drei Monate).

Diese Ergebnisse, die durch den Fragebogen gewonnen wurden, wurden durch Krankenaktendaten ergänzt und sind graphisch dargestellt in der Abbildung 15, S. 67.

Eine Dauertherapie mit Normosang® über einen Zeitraum von mehr als einem Jahr war bei insgesamt 14 Frauen, die unter rezidivierenden, teils zyklusassoziierten Schüben litten, und einem Mann nötig.

3.12.1.2. Glukose-Infusionen

Vier von 23 Patienten (Ergebnisse aus Fragebogen) erhielten bisher keine Glukose-Infusionen, wobei einer dieser Patienten angibt, stattdessen täglich Traubenzucker

einzunehmen, ein anderer nimmt nach seinen Angaben zwei- bis dreimal jährlich oral Glukose.

19 Patienten wurden und werden mit Glukose-Infusionen behandelt, davon sechs Patienten nur einmalig, die anderen 13 Patienten mehrmals anlässlich eines Schubes, je nach Bedarf.

3.12.1.3. Schmerzmittel

Nur sechs Patienten geben an, nie Schmerzmittel einzunehmen. Zwei Patienten erhielten im Schub Schmerzmittel, die sie nicht benennen. Fünf Patienten nehmen im Bedarfsfall Paracetamol, einer von ihnen auch ein Präparat, das Acetylsalicylsäure und Ascorbinsäure enthält (Boxacin® C plus).

Acetylsalicylsäure (Aspirin®) wird von zwei weiteren Patienten genannt, wobei einer von ihnen auch ein Präparat nennt, das Acetylsalicylsäure, Paracetamol und Koffein enthält (Thomapyrin®).

Ibuprofen wird von drei Patienten genommen, einer von ihnen nimmt Oxygesic® 5 mg (Opioid), falls Ibuprofen nicht ausreichend wirke.

Ein Patient hat beim ersten Schub Morphin-Derivate erhalten. Langzeit-Morphin in Tabletten-Form zeigte keine, Kurzzeit-Morphin intravenös dagegen eine gute Wirkung. Ein weiterer Patient erhält selten Morphinhydrochlorid.

Eine Patientin gibt an, täglich 50 mg Capros® (Morphinsulfat) einzunehmen, bei Bedarf Fentanyl-Plaster (Opioid) und etwa zweimal jährlich Buscopan®-Injektionen.

Eine Patientin nennt Dipidolor® (Piritramid/Opioid) und bei Schub Atosil® (Promethazin/Antiallergikum, Neuroleptikum), eine weitere Buprenorphin (Opioid), Gabapentin (Antikonvulsivum) und Tramadol (Opioid). Eine Patientin gibt an, während des Schubes in der Klinik Morphin zu erhalten.

3.12.1.4. Andere Medikamente

Nur vier Patienten geben an, nie „andere Medikamente“ zu nehmen. Einer dieser vier Patienten hat sowohl Antidepressiva als auch Hormonpräparate nach eigenen Angaben nicht vertragen.

Die anderen Patienten nehmen vor allem folgende Medikamente zusätzlich ein:

L-Thyroxin (Schilddrüsenunterfunktion); Kinzalmono® (Telmisartan) / Amlodipin / Candecor® / Candesartan® (Antihypertensiva); Fluoxetin® / Citalopram / Amitriptylin (Antidepressiva); Gabapentin® (Antikonvulsivum); Torasemid® (Diuretikum); Bisoprolol / Carvedilol (Betablocker); Enalapril (ACE Hemmer); Esomeprazol / Omeprazol® (Protonenpumpenhemmer); Urivesc® (Trospiumchlorid) (gegen Dranginkontinenz); Limplar N® (Chinin) (muskelentkrampfend).

3.12.2. Subjektiv empfundene Wirksamkeit der Porphyrietherapie

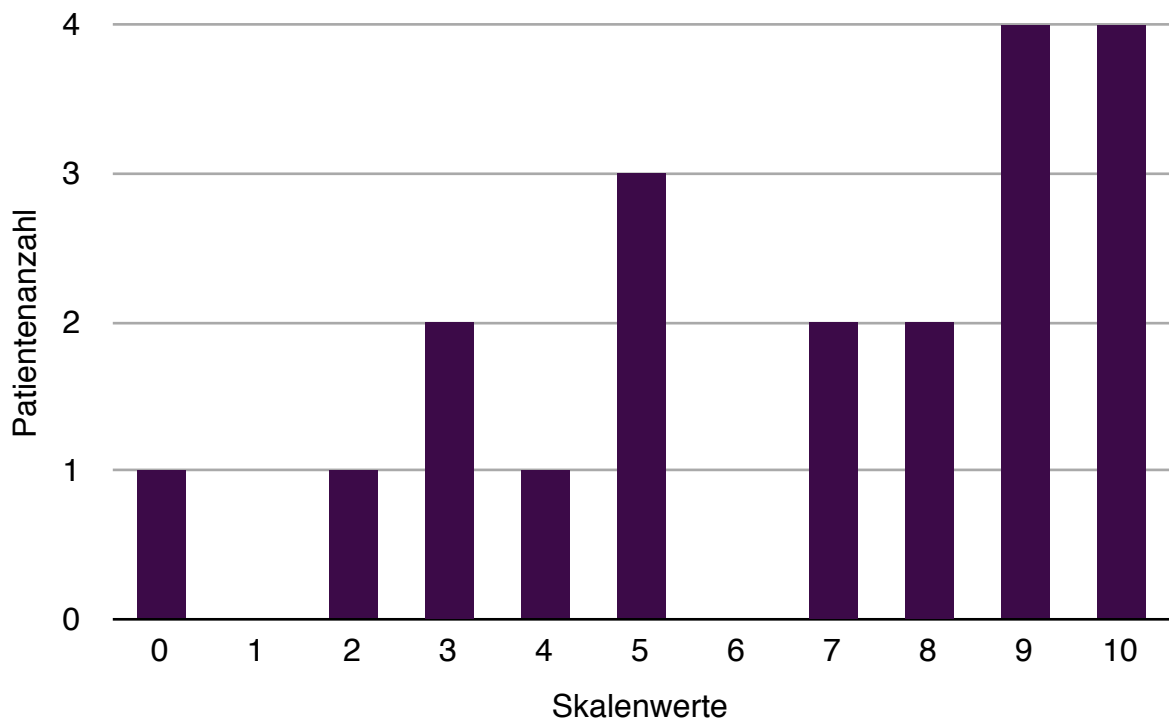


Abb. 24: Subjektiv empfundene Wirksamkeit der bei Porphyrie eingesetzten Medikamente anhand einer Skala von 0 bis 10 (0 = keine Wirksamkeit, 10 = sehr gute Wirksamkeit)

Die subjektive Empfindung der Wirksamkeit der Therapie der Porphyrie (bezieht sich auf die Behandlung mit Hämarginat und Glucose und auf die Therapie der Symptome wie z.B. Schmerzen durch Gabe entsprechender Präparate) ist individuell sehr unterschiedlich. Der Durchschnittswert auf einer Skala von 0 bis 10 (0 = keine Wirksamkeit, 10 = sehr gute Wirksamkeit) lag bei 6,65. Mit zwölf versus fünf wurden häufiger Werte in der oberen Hälfte der Skala angegeben als in der unteren.

3.12.3. Nebenwirkungen

Neun von 23 Patienten gaben keine Nebenwirkungen durch die Medikamente, die sie im Rahmen der Behandlung ihrer Porphyrie erhielten, an. 14 Patienten insgesamt äußerten sich zu folgenden Medikamenten (Tab.18) und den von ihnen beobachteten Nebenwirkungen.

Tabelle 21: Nebenwirkungen durch Medikamente, die im Rahmen der Behandlung der AIP eingenommen wurden		
Medikamente	Zahl der Nennungen	beschriebene Nebenwirkungen
Normosang® (Hämarginat)	6	Schlafstörungen Übelkeit Erbrechen Schmerzen Jucken der Haut Panikgefühle Gefäßreizung Gewebeschwellung
Opioide	6	Übelkeit (2) Obstipation (2) Schweißausbrüche starkes Schwitzen als positiv empfundene Stimmungsaufhellung
Bisoprolol (Betablocker)	1	Müdigkeit
Stilnox® (Zolpidem)	1	Bauchschmerzen Übelkeit Abgeschlagenheit depressive Verstimmung kein Antrieb

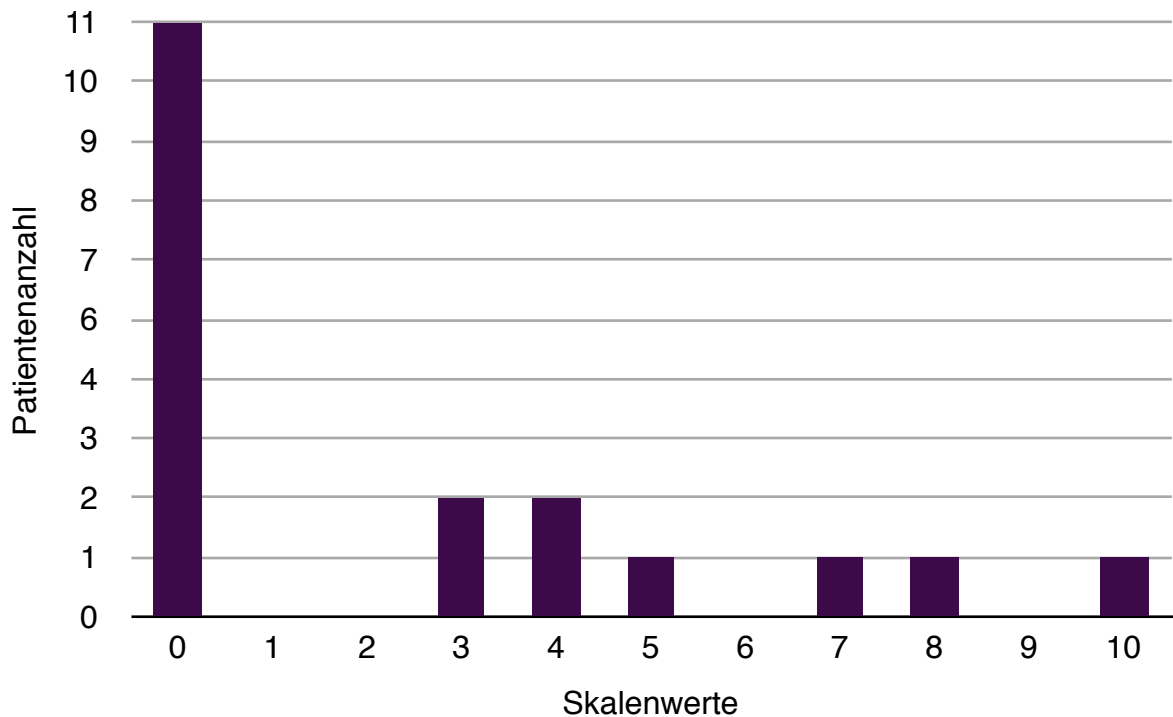


Abb. 25: Subjektive Beeinträchtigung der Lebensqualität durch Nebenwirkungen von Medikamenten, die aufgrund der Porphyrie genommen wurden, anhand einer Skala von 0 bis 10 (0 = keine Beeinträchtigung, 10 = größtmögliche Beeinträchtigung)

Bei der Einordnung der subjektiven Beeinträchtigung der Lebensqualität durch Nebenwirkungen von Medikamenten, die zur Behandlung der Porphyrie und ihrer Symptome verabreicht werden, auf einer Skala von 0 bis 10 (0 = keine Beeinträchtigung, 10 = größtmögliche Beeinträchtigung) gaben die Patienten im Mittel einen Wert von 2,32 an. Mit 15 versus drei wurden häufiger Werte im unteren Bereich (<5) der Skala als im oberen gewählt. Elf von 19 (57,9%) Patienten wählten den Skalenwert „0“ und brachten damit zum Ausdruck, gar nicht durch Nebenwirkungen der Therapie beeinträchtigt zu sein.

3.13. Eigene Anmerkungen der Patienten im Fragebogen

15 von 23 Patienten haben die Gelegenheit, eigene Anmerkungen zum Fragebogen zu machen, wahrgenommen (Frage 9 des Fragebogens, S. 41).

Im Folgenden habe ich diese Ausführungen zusammengefasst:

Eine Patientin schreibt, dass man auf wenig Verständnis für die durch die AIP hervorgerufene Symptomatik stößt. Außenstehende würden diese Krankheit aufgrund des seltenen Auftretens in der Regel nicht kennen. Dem stehe ein hoher Leidensdruck der Betroffenen gegenüber. Diese Patientin beschreibt, dass sie sich nur noch zurückziehen wolle und viel Ruhe brauche.

Auch eine andere Patientin hält es für wichtig, noch mehr über diese Krankheit aufzuklären.

Eine weitere Patientin hält die Aufklärung der Krankenhäuser und behandelnden Ärzte über eine ausreichende Verabreichung von Morphin im Schub für wichtig, da ihrer Meinung nach die Genesung dadurch befördert würde („Schmerzfreiheit = Stressfreiheit“).

Eine weitere Patientin wüsste gern mehr über den Zusammenhang zwischen Psyche und AIP, sowie eine mögliche Verbindung zum weiblichen Zyklus. Sie leidet unter „Launen und depressiven Verstimmungen.“

Eine Patientin beklagt sich darüber, dass in der Klinik nicht an den Magenschutz gedacht worden sei. Sie nehme nun für den Darm „Mikroorganismen“ ein und habe den Eindruck, dass die Infekt-Anfälligkeit abnehme, was sich wiederum positiv auf die Porphyrurie auswirke. Sie moniert eine Frage zur körperlichen Belastungsfähigkeit im Fragebogen („meines Erachtens ergibt sich dies aus den allgemeinen Fragen zu Symptomen und den Fragen zu Mobilität, Selbstversorgung, Beruf und Freizeit.“). Sie sieht körperliche Überlastung als ihr Hauptproblem und auch als Schubauslöser.

Ein Patient führt „bleibende Schäden“ auf vorangegangene Fehldiagnosen, „falsche Medikamente“ und viel zu späte Behandlung zurück.

Eine andere von der AIP Betroffene schildert, dass ihre Venen aufgrund der häufigen Blutentnahmen geschädigt seien.

Eine AIP-Patientin erhielt, nachdem sie zwei Jahre immer wieder Schübe entwickelt hatte, jeden Monat ein GnRH-Analogon (Decapeptyl (Triptorelin acetat)) (siehe Seite 26). Sie gibt an, in den darauf folgenden zehn Jahren keine Schübe mehr gehabt zu haben. Mit Erreichen der Menopause Im Alter von 50 Jahren hat sie diese

Behandlung beendet und ist inzwischen 60 Jahre alt. In besonderen Situationen reagiere ihr Darm empfindlich, aber im Großen und Ganzen gehe es ihr gut.

Eine weitere Patientin, die zu Beginn der Erkrankung nach eigenen Worten einen „Dauerschub“ hatte, berichtet ebenfalls von einer signifikanten Besserung durch einen anderen GnRH-Agonisten (Zoladex=Goserelinacetat). Stress beschreibt sie als einen Schubauslöser.

Eine weitere Betroffene berichtet, dass man ihr aufgrund der AIP von einer hormonellen Verhütung abgeraten habe. Nach der Menopause vermerkte sie eine Abnahme der Symptomatik. Es sei beispielsweise das Erbrechen ausgeblieben.

Eine Patientin beschreibt, dass die regelmäßige Einnahme von Antioxidantien Besserung bringe. Bei „anderen Erkrankungen“ (also nicht der Porphyrie) setze sie auf Homöopathie. Die weit verbreitete Unkenntnis bei Ärzten bezüglich der Porphyrie mache noch mehr Aufklärungsarbeit dringend notwendig. Aus eigener Erfahrung seien ihr auch die sozialen Aspekte dieser Erkrankung bewusst und sie vertritt die Ansicht, dass die Porphyrie als Behinderung anerkannt werden sollte, um so eine Grundsicherung für die Betroffenen zu erreichen.

Eine Betroffene begreift die durch die klinische Manifestation ihrer Porphyrieanlage entstandene Notwendigkeit einer gesundheitsbewussten Lebensweise als Denk- anstoß und Chance.

4. Zusammenfassung der Ergebnisse

1. Wie verteilen sich die akuten Porphyrien auf die einzelnen Entitäten (AIP, PV, HKP und DOSS-Porphyrie)?

Im EPNET-Zentrum München werden insgesamt 62 Patienten mit genetischer Veranlagung für akute Porphyrien bzw. manifesten Formen der akuten Porphyrien betreut, wovon 57 (92%) eine akute intermittierende Porphyrie hatten (manifest oder Anlageträger) und fünf (8%) eine Porphyria Variegata (manifest oder Anlageträger). Weder eine HKP noch eine Doss-Porphyrie fanden sich im Münchner Kollektiv.

2. Wie ist die Geschlechterverteilung im Münchner Kollektiv?

Von den 62 Patienten mit Anlage für akute Porphyrien bzw. manifesten Formen der akuten Porphyrien waren 52 (83,9%) Frauen und zehn (16,1%) Männer.

Von den 45 symptomatischen AIP-Patienten waren 39 (86,7%) weiblich, sechs (13,3%) männlich.

Von den fünf Anlageträgern einer PV waren vier (80%) weiblich, einer (20%) männlich.

3. Wie ist die Altersverteilung?

Die Erkrankung wurde bei den Patienten mit AIP in einem Alter von 16 bis 65 Jahren diagnostiziert. Im Mittel waren die Patienten bei Erstdiagnose 32,2 Jahre alt, die Frauen 31,81 Jahre, die Männer 34,83 Jahre. Es lag kein signifikanter Altersunterschied zwischen dem Erkrankungsalter von Frauen und Männern vor ($p = 0,52$).

4. Wie häufig haben die Patienten Schübe entwickelt?

45 (78,9%) von den 57 Genträgern der AIP haben Schübe entwickelt. Drei der fünf Genträger der PV haben Symptome gezeigt.

5. Welche klinischen Zeichen und Symptome stehen im Vordergrund der Schübe?

Alle symptomatischen Patienten berichten über eine Rotverfärbung des Urins. Im Vordergrund standen außerdem gastrointestinale Symptome wie Schmerzen,

Koliken, Übelkeit und Erbrechen, die bei nahezu allen symptomatischen AIP-Patienten, die den Fragebogen beantwortet haben, aufgetreten sind.

6. Wie viele Patienten werden mit Hämarginat behandelt?

29 der 45 symptomatischen Genträger wurden mindestens einmal mit Hämarginat behandelt, was 64,4 % entspricht.

7. Wie häufig treten die Schübe auf?

Informationen über die Anzahl der Porphyrrieschübe, die seit Manifestation der Anlage aufgetreten sind, konnten wir bei 45 Patienten erheben, 39 davon Frauen, sechs Männer.

Bisher lediglich einen Schub erlitten 15 Patienten (33,3 %), bei 13 (28,9 %) Patienten traten zwei bis fünf Schübe auf und bei 17 Patienten (37,7 %) mehr als fünf Schübe. Bei den Frauen liegt der Anteil derjenigen mit mehr als fünf Schüben bei 38,5 % (15/39), bei den Männern bei 33,3 % (2/6), während der Anteil der Patienten mit nur einem Schub bei Frauen bei 36 % (14/39) und bei Männern bei 16,7 % (1/6) liegt.

8. Wie häufig treten rezidivierende Schübe auf?

Chronisch-rezidivierende Schübe, die über einen Zeitraum von mehr als einem Jahr auftraten und/oder eine prophylaktische Behandlung mit Normosang® oder einem GnRH-Analogon erforderlich machten, traten bei 15 (33,3%) der symptomatischen AIP-Anlageträger auf. In dieser Gruppe lag der Anteil der Frauen bei 93,3%.

9. Wie ist die Verteilung der einzelnen Mutationen?

Die mit Abstand häufigste Mutation ist c.331G>A (Gly111Arg), die insgesamt neunmal (17% aller getesteten AIP-Probanden) vorliegt.

Alle übrigen Mutationen traten dreimal oder zweimal auf oder waren Privatmutationen (traten nur in einer Familie auf).

Bei vier der getesteten Patienten/Anlageträger konnte trotz nachgewiesener AIP keine Mutation gefunden werden.

Bei den fünf Patienten mit PV wurde zweimal die Mutation c.175C>T, zweimal c.1082insC und einmal c.763C>T im PPOX-Gen gefunden.

10. Besteht eine Abhängigkeit der Enzymaktivität vom Genotyp?

Bei einem Vergleich der Enzymaktivität von Patienten mit der Mutation G111R und Patienten mit anderen Mutationen zeigte sich kein signifikanter Unterschied ($p=0,37$).

11. Wie häufig treten Lebertumoren auf und welche genetischen Merkmale zeigen die in München untersuchten Tumoren?

Bei zwei Patientinnen traten Lebertumoren auf, bei einer ein hepatocelluläres Karzinom, bei der anderen ein cholangiocelluläres Karzinom. In beiden Fällen waren die Betroffenen Frauen, die seit vielen Jahren keine Schübe mehr hatten.

Im Falle des hepatocellulären Karzinoms lag eine somatische Zweitmutation im anderen Allel des PBG-Desaminasegens vor.

12. Wie hoch ist die Mortalität?

Von den 45 symptomatischen AIP-Patienten sind drei im Beobachtungszeitraum gestorben, was **6,7 %** entspricht.

Alle fünf PV-Anlageträger sind wohlauf.

13. Wie verlaufen Schwangerschaften bei AIP-Patientinnen? Mit welchen Komplikationen ist zu rechnen?

Insgesamt 31 bekannte Schwangerschaften führten zu 23 gesunden Kindern, drei Frauen sind aktuell noch schwanger. Es sind vier gesicherte Schübe während dieser Schwangerschaften bekannt, in einem Fall wurde Normosang® verabreicht. In drei Fällen konnte die Schwangerschaft aufrechterhalten werden und es wurden gesunde Kinder zur Welt gebracht.

Bei einer Patientin wurde aufgrund ihrer Porphyrie-Beschwerden in der Schwangerschaft ein Schwangerschaftsabbruch durchgeführt. In der pathologischen Untersuchung fanden sich Hinweise auf eine chronische Perfusionsstörung der Plazenta.

14. Wie sehr fühlen sich die Patienten durch die Erkrankung in Ihrer Lebensqualität eingeschränkt?

Die Mehrzahl der Patienten hat sich durch die Porphyrieekrankung in ihrer Lebensqualität eingeschränkt gefühlt (Mittelwert auf der Skala von 0-10 = 4,95), wobei der Grad der Einschränkung individuell sehr unterschiedlich empfunden

wurde. Als besonders beeinträchtigend wurde die mit der Erkrankung verbundene körperliche Erschöpfung empfunden.

5. Diskussion

5.1. Einordnung dieser Arbeit

Aufgrund der geringen Prävalenz der akuten Porphyrrien ist es schwierig, klinische Daten größerer Patienten-Kollektive zu gewinnen. Die Fallzahlen sind in den meisten Einrichtungen sehr gering und erlauben so meist nur Fallberichte über einzelne Patienten. Daher kommt Porphyrie-Zentren eine besondere Bedeutung zu im Zusammentragen, Auswerten und Vergleichen größerer Datenmengen, durch die sich ein klareres Bild der Erkrankungen, ihrer klinischen Ausprägungen sowie biochemischer und molekulargenetischer Grundlagen gewinnen lässt.

In Deutschland gibt es bisher nur eine größere Studie zur HKP (Kühnel et al., 2000), wobei der Schwerpunkt auf der biochemischen Analyse lag. Weltweit sind bisher nur einzelne Analysen größerer Patientenkollektive veröffentlicht worden (Tab. 20).

Mit insgesamt 57 AIP-Anlageträgern aus unterschiedlichen Familien, von denen bei 45 eine manifeste Form der Erkrankung vorliegt, und fünf PV-Anlageträgern betreut das EPNET-Zentrum München das größte Patienten-Kollektiv Deutschlands. Im Vergleich meiner Analyse mit anderen Studien mit größeren Fallzahlen ist hervorzuheben, dass es sich bei meiner Analyse um eine monozentrische handelt. Die Auswertung des dadurch zur Verfügung stehenden, umfangreichen Materials und die Ergänzung fehlender Informationen und weiterer Aspekte durch einen von mir entwickelten Fragebogen haben es ermöglicht, eine sehr umfassende Analyse des Krankheitsbildes anzulegen.

Während zum Beispiel die Arbeit aus Argentinien von Cerbino et al. 2015 den Fokus in erster Linie auf die molekulargenetischen Aspekte legte, lag das Augenmerk dieser Arbeit neben biochemischen, molekulargenetischen und klinischen Aspekten auch, und besonders, auf dem individuellen Krankheitserleben der Patienten, das vor allem durch die sehr verschieden ausgeprägten Symptomkomplexe und variierende Schweregrade der Erkrankung sehr unterschiedlich aussehen kann. Dabei wurde insbesondere auch die psychische Komponente der Erkrankung berücksichtigt.

Tabelle 22: : Publizierte Arbeiten mit größeren Patientenkollektiven									
Land	Anzahl Probanden	AIP	PV	HKP	Biochemie	Enzymaktivität	Gentest	Klinik	
Argentinien (Cerbino et al., 2015)	107 Familien	107	-	-	-	-	+++	-	
Deutschland (Kühnel et al., 2000)	53	-	-	53	+++	-	+	+	
Finnland/ Russland (Fraunberg et al., 2005)	23 Familien	23 (143 Genträger)	-	-	++	+++	+++	+++	
Frankreich (Puy et al., 1997)	121 Familien	121	-	-	-	++	+++	-	
Schweden (Bylesjö et al., 2009)	356 Genträger	356 (manifest 42%)	-	-	+++	-	+++	+++	
Schweiz (Schneider-Yin et al., 2009)	126 Familien	94	30	2	-	-	++	++	
Spanien (Herrero et al., 2015)	35	35	-	-	++	++	++	++	
Südafrika (Hiift et al., 2005)	25	15	10	-	++	-	-	+++	
USA (Bonkovsky et al., 2014)	108	90	9	9	+++	+	++	+++	
eigene Arbeit	62 Familien	57	5	-	++	+++	+++	+++	

5.2. Klinische Erkenntnisse

Die genaue Charakterisierung der unterschiedlichen Manifestationsformen der AIP gelang auf Grundlage anamnestischer Daten der letzten 17 Jahre und des Fragebogens, der Lücken schließen sollte, indem er zum Beispiel auch das Befinden in den Intervallen zwischen den Schüben abgefragt hat.

76,7 % der Patienten mit AIP hatten mehr als einen Schub, 37,7 % mehr als fünf Schübe, 33,3% hatten über einen Zeitraum von mehr als einem Jahr chronisch rezidivierende Beschwerden und/oder benötigten eine Prophylaxe mit Normosang® oder einem GnRH-Analogon - eine entscheidende Erkenntnis, da besonders diese Untergruppe der Patienten auch in der Behandlung die größte Herausforderung darstellt. Insbesondere die Patienten, bei denen sich die Notwendigkeit einer Dauertherapie mit Hämarginat in regelmäßigen, teils sehr kurzen Abständen, ergibt, müssen mit Behandlungskomplikationen rechnen. Durch die Induktion des Enzyms Hämoxygenase bei repetitiven Gaben von Hämarginat kann es zu einem beschleunigten Abbau des Häms und damit zu einem Wirkungsverlust der Therapie mit Hämarginat kommen. Außerdem besteht die Gefahr einer durch das Medikament verursachten toxischen Nierenschädigung und einer Eisenüberladung.

Ein Ausweg aus dieser schwierigen Situation könnte die neue Entwicklung der siRNA (small interfering RNA) sein, mit der über eine Hemmung der δ -ALA-Synthase die Bildung von δ -Aminolävulinat gehemmt wird. Die siRNA wird mit N-Acetylglucosamin gekoppelt, damit sie in Hepatozyten aufgenommen wird (Abb. 26). Die Wirksamkeit dieses Therapieansatzes wurde bereits durch eine kleine Studie von Yasuda et al. (2014) an Mäusen bestätigt. In Phase-1 Studien wurde die Expression der δ -Aminolävulinsäuresynthase innerhalb von 24 Stunden nach der subkutanen Injektion von siRNA deutlich reduziert und blieb für mindestens einen Monat auf diesem niedrigen Niveau (Bissel et al., 2017).

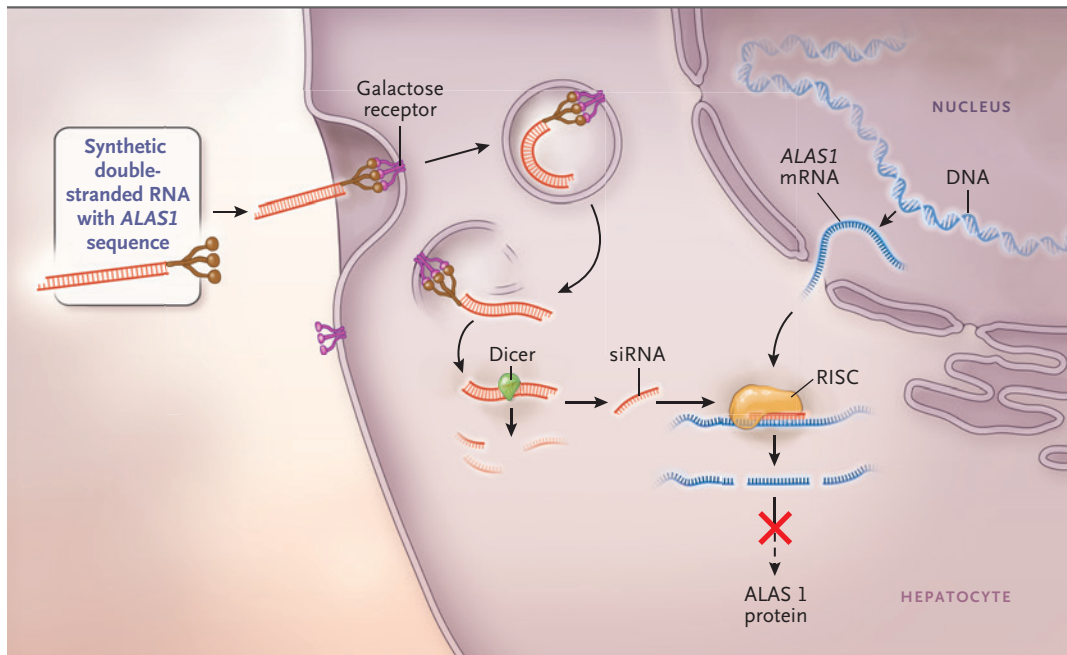


Abb.26: Wirkmechanismus der siRNA (aus Bissell et al. 2017)

Unter den Informationen, die wir über die Schübe der Erkrankung gewinnen konnten, scheint von besonderer Bedeutung die hohe Anzahl von Patienten, die mindestens einmal im Rahmen eines Schubes auf einer **Intensiv- oder Intermediate-Care-Station** behandelt werden mussten. Diese Zahl führt noch einmal die Dringlichkeit einer schnellen Diagnosestellung und einer unverzüglichen Einleitung der Therapie vor Augen. Deshalb ist es auch wichtig, dass Intensivmediziner über das Krankheitsbild besser informiert werden.

Auch der große Prozentsatz derjenigen Patienten, die mindestens einmal im Verlauf eines Schubes eine **Hyponatriämie** entwickelten, sollte hervorgehoben werden, da die Korrektur der Elektrolyte in diesen Fällen einen essentiellen Bestandteil der Therapie darstellt. Außerdem sollte die Beobachtung einer Hyponatriämie im Zusammenhang mit einer Rotfärbung des Urins und abdominalen Beschwerden, den Weg zur Diagnosestellung ebnen.

Der hohe Anteil an Patienten, bei denen im Schub eine **Verfärbung des Urins** auftrat, ist von diagnostischer Relevanz, da durch ein gezieltes Abfragen dieses klinischen Zeichens die Diagnosestellung beschleunigt werden könnte.

Bei nur vier gesicherten Schüben während der 31 bekannten **Schwangerschaften**, muss hervorgehoben werden, dass Schwangerschaften offensichtlich auch bei Porphyriepatientinnen relativ unproblematisch verlaufen können, beziehungsweise auch beim Auftreten von Schüben während der Schwangerschaft die Möglichkeit der Behandlung dieser besteht.

Die histologisch nachgewiesene Perfusionsstörung der Plazenta bei Patientin 2, bei der aufgrund schwerer Symptome der AIP die erste Schwangerschaft unterbrochen wurde, wirft die Frage auf, ob die AIP möglicherweise einen schädigenden Einfluss auf die Entwicklung der Plazenta haben könnte. Hierzu wären weitere Untersuchungen sinnvoll.

Die Indikation für eine Schwangerschaftsunterbrechung aufgrund der Diagnose AIP, wie sie in einem Fallbericht über eine 32-jährige Patientin von Sahu et al. (2006) beschrieben wird, lässt sich aus unseren Daten nicht ableiten. Schwangerschaft und Geburt verlaufen trotz der hormonellen Umstellung bei vielen Patientinnen komplikationslos. Diese Ergebnisse sind übereinstimmend mit einer retrospektiven Studie über Schwangerschaften bei akuten Porphyrien von Marsden et al. (2010).

Eine Studie von Tollånes et al. (2010) zeigte ein erhöhtes Risiko für perinatale Sterblichkeit bei erstgeborenen Kindern von Patientinnen mit akuter intermittierender Porphyrie, das in unserem kleineren Kollektiv nicht untersucht werden konnte.

Insgesamt stellt sich die Situation für die an AIP erkrankten Frauen in Bezug auf Schwangerschaften und Geburten durchaus positiv dar. Auf 31 Schwangerschaften kommen lediglich vier gesicherte Schübe. Es wurden 23 gesunde Kinder geboren, drei Frauen sind zu diesem Zeitpunkt noch schwanger.

Es zeigt sich ein porphyriebedingtes Risiko für Porphyriepatienten bei **chirurgischen Eingriffen**. Aus diesem Grunde ist eine entsprechende Operations-Vorbereitung durch die interdisziplinäre Zusammenarbeit von Internisten, Chirurgen und Anästhesisten unabdinglich. Erfreulicherweise gibt es eine Arbeit zum anästhesiologischen Management bei Patienten mit akuten Porphyrien von Kunitz und Frank (2001). Außerdem besteht durch die Broschüre über akute Porphyrien für Ärzte von Petrides et al. (2015) ebenfalls die Möglichkeit, sich über die Erkrankung und die Besonderheiten in der medikamentösen Behandlung zu informieren.

Die interdisziplinäre Austausch könnte auch bei der suffizienteren Behandlung von Schmerzen, die im Rahmen von Porphyr-Schüben oder anderen Erkrankungen auftreten, eine wichtige Rolle spielen.

5.3. Biochemische Erkenntnisse

Durch die Verfügbarkeit von Daten zu Verläufen der Porphyrinorstufen PBG und δ -ALA konnte die unterschiedlich ausgeprägte Erhöhung dieser Parameter bei symptomatischen Patienten festgestellt werden. Bei ausgeprägter akuter Symptomatik müssen nicht zwangsläufig sehr hohe Werte vorliegen und umgekehrt bei hohen Werten nicht unbedingt Symptome.

Außerdem konnte anhand der biochemischen Verläufe mit teils täglicher Verlaufskontrolle auch ein biochemisches Korrelat für die **schnelle Wirksamkeit** der Therapie mit **Hämarginat** gezeigt werden.

Eine weitere interessante Beobachtung war, dass eine Patientin, die im Verlauf ein Leberkarzinom entwickelt hat, obwohl sie keine akuten Schübe mehr hatte, dauerhaft erhöhte Porphyrinorstufen hatte.

Daraus sollte der Schluss gezogen werden, dass sich auch symptomfreie Patienten regelmäßigen jährlichen Vorsorgeuntersuchungen unterziehen sollten, da auch sie ein erhöhtes Risiko haben, Leberkarzinome zu entwickeln, möglicherweise dann, wenn die Porphyrinorstufen erhöht sind.

Das Vorkommen unterschiedlicher Enzymaktivitäten bei symptomatischen Anlageträgern zeigt, dass allein die Ausprägung der Reduktion der Enzymaktivität keine Rückschlüsse auf die Schwere der Erkrankung zulässt.

Außerdem konnte auch keine Korrelation niedriger Enzymaktivitäten und positiver Fluoreszenz-Scans festgestellt werden.

Patienten mit negativem Fluoreszenz-Scan können also sehr niedrige Enzymaktivitäten aufweisen und Patienten mit positivem Fluoreszenz-Scan geringfügigere Einschränkungen der Enzymaktivität.

5.4. Molekulargenetische Erkenntnisse

Die häufigste Mutation in unserem Patientenkollektiv, die neun von 52 Probanden und somit rund 17 % zeigten, ist **p.Gly111Arg**, eine Missense-Mutation. Dieser Mutations-Hotspot wurde bereits in Argentinien und der Schweiz beschrieben (Schneider-Yin et al., 2004; Cerbino et al., 2015). Zwei weitere Mutationen traten jeweils zwei- bzw. dreimal auf. Die anderen Mutationen waren sogenannte „private Mutationen“, traten also in unserem Kollektiv jeweils nur einmal auf.

Es zeigt sich im Vergleich der Durchschnittswerte der PBG-Desaminase-Aktivität der Patienten mit der Mutation p.Gly111Arg und derjenigen Patienten mit anderen Mutationen ein geringer Unterschied, der es nicht erlauben würde, eine Abhängigkeit der Ausprägung der Beeinträchtigung der PBG-Desaminase-Aktivität von einer bestimmten Mutation zu vermuten (Genotyp-Phänotyp-Beziehung).

5.5. Erkenntnisse zur Lebensqualität

Im Gespräch mit Porphyrie-Patienten erfährt man häufig, dass sie sich und ihr Krankheitsbild nicht richtig verstanden fühlen. Besonders in Fällen mit einer hohen Schub-Frequenz richtet sich das Leben der Betroffenen nach der Erkrankung und den mit ihr einhergehenden Einschränkungen aus.

Ein Großteil der Patienten hat die Therapie (mit Hämarginat, Glucose und symptomorientiert mit entsprechenden weiteren Medikamenten) gut vertragen, die anderen Patienten litten unter Beeinträchtigungen durch Nebenwirkungen in unterschiedlicher Intensität.

Die stark variierende Beeinträchtigung im täglichen Leben wird vor allem durch die Auswertung der Fragen klar, in denen die Patienten auf einer Skala von 0 bis 10 ihrem subjektiven Empfinden Ausdruck geben konnten. Hier wurden von sehr geringen, über mittlere bis stark ausgeprägte Beeinträchtigungen der Lebensqualität angegeben. Dabei spielten sowohl somatische als auch psychische Einflussfaktoren eine große Rolle.

Es gab zwar nur in sechs von 23 (26,09%) Fällen wegen krankheitsbedingter Einschränkungen und Fehlzeiten Probleme mit dem Arbeitgeber, aber elf von 23

Befragten (47,83%) fühlen sich durch die Krankheit in ihrem beruflichen Fortkommen gehindert.

Die Einschätzung der Lebensqualität der Patienten erfolgte anhand sehr subjektiver Parameter. Bewusst wurde diese Herangehensweise gewählt, bei der der Patient selbst die Möglichkeit hat, die individuelle Wahrnehmung seiner Einschränkung durch die Erkrankung zum Ausdruck zu bringen. Auf die tatsächliche Evaluierung körperlicher Funktionen zum Beispiel wurde verzichtet. Somit sind die objektivierbaren Unterschiede zu Gesunden im Gegensatz zu der Arbeit von Jimenez-Monreal (2015), in der standardisierte Methoden angewendet wurden, wie z.B. Barthel- und Katz-Index und der EQ-5D Fragebogen (Fragebogen zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität), schwierig festzustellen, es lässt sich dafür aber eventuell ein ganzheitlicher, also durchaus auch durch die psychische Verfassung gefärbter Gesamteindruck der Lebensqualitäts-bezogenen Krankheitsauffassung gewinnen.

Die Ausprägungen der Einschränkungen im täglichen Leben sind offensichtlich sehr stark vom Verlauf der Erkrankung abhängig. Besonders die Untergruppe von Patienten mit mehreren, teils im Abstand weniger Wochen oder Tage wiederkehrenden Schüben, die häufig auch Krankenhausaufenthalte notwendig machen, muss ihr Leben in hohem Maße nach der Erkrankung und Therapie ausrichten.

Diese Beobachtungen zeigen, dass chronisch-rezidivierende Schübe und die starke psychische Belastung durch die Erkrankung zu einer Differenzierung der gegenwertigen Einstufung des GdS (derzeit 30%) führen müssen (Quelle: GdS-Tabelle, Punkt 15.8., <http://www.gesetze-im-internet.de>). Hierbei sollten wichtige Aspekte berücksichtigt werden wie die Schubfrequenz, die Notwendigkeit einer Dauertherapie mit Normosang®, die Schwere der Schübe, neurologische Residualsymptome und organische Folgeschäden.

Die Therapie von nicht-Porphyr-assozierten Schmerzen wurde von den Patienten oft als unbefriedigend empfunden. Eine bessere Anleitung zur adäquaten und sicheren Schmerztherapie von Porphyr-Patienten wäre sinnvoll.

Die Unerfahrenheit vieler Ärzte bezüglich der Porphyrien wird von einigen Patienten als ein Problem empfunden, das zu verzögerten Diagnosestellungen, falscher

Behandlung im Schub und teilweise auch zur Infragestellung der vom Patienten angegebenen Diagnose führt. Da eine schnelle Behandlung im Schub aber entscheidend ist, um schwere Komplikationen zu verhindern und auch, um für die Patienten, die häufig über stärkste Schmerzen klagen, ein suffizientes Schmerzmanagement gewährleisten zu können, sollte dringend ein breiteres Wissen über diese zwar seltene, aber gefährliche Erkrankung vermittelt werden. Insbesondere die Intensivmediziner, die sehr oft diejenigen sind, die Patienten mit schweren akuten Schüben behandeln, sollten das Krankheitsbild schnell erkennen können, die Diagnosestellung in die Wege leiten, falls dies noch nicht geschehen ist, und unverzüglich mögliche Auslöser (Medikamente) absetzen und mit der Therapie beginnen können. Da aufgrund der Seltenheit der Erkrankung eine Routine fehlt, sollte regelmäßig das Wissen durch entsprechende Fachliteratur aufgefrischt werden. Auch Hausärzte können entscheidend dazu beitragen, dass die Patienten schnell die optimale Therapie erhalten. Daher sollten insbesondere die Hausärzte von Betroffenen ausreichend Informationsmaterial und Kontaktdaten von Spezialisten bekommen, an die sie sich bei Unklarheiten wenden können.

Diese Maßnahmen können zu einer verbesserten Qualität der Behandlung von Porphyrie-Patienten beitragen und somit auch ihre Lebensqualität verbessern. Die Notwendigkeit der besseren Kenntnis über die Erkrankung unter Ärzten, war auch ein Schluss, zu dem Millward et al. (2001), die sich ebenfalls mit der Lebensqualität von Porphyrie-Patienten auseinandergesetzt haben, gekommen sind.

5.6 Vergleich mit der EXPLORE-Studie

In der multinationalen, industriegesponsorten EXPLORE-Studie wurde der natürliche Verlauf von Porphyrie-Patienten mit chronischen Schüben dokumentiert (Sardh et al., 2017). In dieser Analyse wurden u.a. klinische Charakteristika, Genotyp, Behandlung (ermittelt über einen Fragebogen), Häufigkeit der Schübe und Art der Behandlung über einen Zeitraum von 12 Monaten dokumentiert. Tabelle 23 zeigt einen Vergleich der Ergebnisse unserer Arbeit mit denen der EXPLORE-Studie: weitgehende Übereinstimmung zeigt sich bei der Häufigkeit von verschiedenen gastrointestinalen Symptomen, von Rückenschmerzen und allgemeiner Schwäche sowie bei der für die Diagnostik wichtigen Verfärbung des Urins, die auch in der EXPLORE-Studie einen Großteil der Patienten betrifft. Ähnliche Ergebnisse finden sich hier sowohl bei Symptomen, die im Schub auftreten, als auch bei Symptomen, die im Intervall

zwischen den Schüben bestehen bleiben bzw. wieder auftreten. Wesentliche Unterschiede finden sich bei der Häufigkeit depressiver Verstimmungen, die in unserem Kollektiv sowohl im Schub, als auch im Intervall deutlich häufiger angegeben wurden, und vor allem in der Beeinträchtigung einiger Aspekte der Lebensqualität wie Mobilität, Selbstversorgung und Stimmung/Psyche. Hier zeigten sich im Münchner Kollektiv entscheidend mehr Patienten durch die Erkrankung beeinträchtigt. Insbesondere die psychische Komponente, die hierbei eine wichtige Rolle zu spielen scheint (100% in unserem Kollektiv gaben Beeinträchtigungen der Stimmung an, durch die sie ihre Lebensqualität eingeschränkt sahen), hat in unserem Kollektiv ein größeres Gewicht als bei der EXPLORE-Studie.

Insgesamt belegt die Gegenüberstellung aber ein hohes Maß von Übereinstimmung von unserer monozentrischen München-Analyse mit 62 Patienten und der multizentrischen internationalen Studie mit 112 Patienten.

Tabelle 23: Vergleich mit EXPLORE-Studie		
	EXPLORE	MÜNCHEN
Probandenkollektiv	N = 112	N = 62
Geschlechterverteilung	weiblich = 100 (89%) männlich 0 12 (11%)	weiblich = 52 (84%) männlich = 10 (16%)
Verteilung auf die einzelnen Entitäten	AIP = 104 (93%) PV = 5 (4%) HCP = 3 (3%) DOSS-Porphyrrie = 0	AIP = 57 (92%) PV = 5 (7%) HCP = 0 DOSS-Porphyrrie = 0
Erfolgreiche Genotypisierung	56	52
Häufigste Mutation	p.R173W und p.W283X	p.G111R
Symptome im Schub		
Koliken/Bauchschmerzen	ca. 90%	100 %
Übelkeit	> 80%	87 %
Erbrechen	ca. 70%	65 %
Obstipation	ca. 70%	61 %
Rückenschmerzen	> 70%	83 %
Urinverfärbung	> 80%	100 %
Angst	> 55%	52 %
depressive Verstimmung	> 40%	61 %
Symptome im Intervall (chronische Symptome)		
Koliken/Bauchschmerzen	> 20%	ca. 35%
Übelkeit	< 20%	< 15%
Obstipation	< 10%	< 5%
Rückenschmerzen	ca. 12%	ca. 17%
Tachykardie	ca. 3%	13 %

Tabelle 23: Vergleich mit EXPLORE-Studie		
	EXPLORE	MÜNCHEN
Schwäche	< 15%	ca. 17%
depressive Verstimmung	ca. 7%	> 25%
Hyponatriämie	keine Angaben	51 %
Beeinträchtigung der Lebensqualität in verschiedenen Bereichen		
Mobilität	16 %	83 %
Selbstversorgung	4 %	83 %
Beruf	keine Angaben	22% Probleme mit Arbeitgeber aufgrund der Erkrankung 48% Karriere beeinträchtigt durch Erkrankung 26% Arbeitsstelle aufgrund der Erkrankung verloren
Stimmung/Psyché bzw. „Anxiety/Depression“	28 %	100 %
Freizeit bzw. „Usual Activities“	30 %	74 %
Notwendigkeit intensivmedizinischer Behandlung im Verlauf der Erkrankung	keine Angaben	44 %
Porphyrinvorläufer		
ALS/Kreatinin (Mittelwert der Maxima einzelner Patienten)	64,1 mmol/mol Cr	115,8 µmol/g = 13,1 mmol/mol Cr
PBG/Kreatinin im Schub (Mittelwert der Maxima einzelner Patienten)	57,6 mmol/mol Cr	238,1 µmol/g = 26,9 mmol/mol Cr

6. Zusammenfassung

Die Seltenheit der akuten Porphyrien erschwert ihre Erforschung und die Entwicklung optimierter Diagnose- und Therapieverfahren. Dementsprechend spielt das Zusammentragen und Auswerten von Daten in Schwerpunktzentren wie dem EPNET-Zentrum München eine wichtige Rolle bei der Gewinnung neuer Erkenntnisse und sollte auch in Zukunft mit Einrichtung eines deutschen Registers in dieser Form fortgesetzt werden.

Durch eine noch engere Zusammenarbeit und den Austausch von Informationen zwischen Krankenhäusern, Hausärzten und Porphyrie-Spezialisten könnten größere Patientenkollektive verglichen werden und somit die Aussagekraft von Analysen verbessert werden.

In Deutschland wurde bisher keine vergleichbar umfassende Studie von biochemischen und molekulargenetischen Daten und klinischen Krankheitsverläufen durchgeführt.

Die Daten entstammen den Krankenakten der seit April 2000 im Münchner EPNET-Zentrum behandelten Porphyriepatienten bzw. Porphyrieanlageträger sowie einem neu erstellten Fragebogen. Dieser sollte fehlende Daten ergänzen und darüber hinaus einen Eindruck davon geben, wie sehr sich Porphyrie-Patienten durch die Erkrankung in ihrer Lebensqualität beeinträchtigt fühlen.

Unter den Anlageträgern, die Symptome entwickelten, war mit fast 40% der Anteil derjenigen, die mehr als fünf Schübe hatten, relativ groß. Hieraus lässt sich die Notwendigkeit der Beschäftigung mit der Prävention rezidivierender Attacken ableiten. Außerdem sollte sich die Entscheidung über den Behinderungsgrad bei Patienten mit akuten Porphyrien nach dem individuellen Krankheitsverlauf richten, um der unterschiedlich ausgeprägten Beeinträchtigung durch die Erkrankung Rechnung zu tragen.

Ein großer Anteil der Patienten musste mindestens einmal im Rahmen eines Schubes auf einer Intensiv- oder Intermediatecare-Station behandelt werden. Dies ist

eine wichtige Erkenntnis, da sie Ausdruck der Schwere einzelner Krankheitsverläufe ist und das Bewusstsein für die Komplikationen, die im Rahmen von Schüben auftreten können, schärfen sollte.

Es wurden häufig Hyponatriämien im Rahmen eines Schubes nachgewiesen, was die Bedeutung der Kontrolle und des Ausgleichs von Elektrolyten in der Behandlung von Porphyrie-Patienten hervorhebt. Außerdem sollte das Auftreten einer Hyponatriämie mit abdominellen Beschwerden, psychischen Symptomen und einer Neuropathie die Diagnose erleichtern.

64,4 % wurden mindestens einmal mit Hämarginat behandelt. Dies spiegelt eine Etablierung dieses Medikaments sowohl in der Therapie, als auch in der Prävention rezidivierender Schübe wider.

Die Entwicklung eines Leberkarzinoms bei zwei Patientinnen zeigt die Bedeutung entsprechender Screeninguntersuchungen bei Porphyriepatienten. Da beide Patientinnen lange Zeit keine Schübe hatten, sollte auch das mögliche Risiko für asymptomatische Genträger berücksichtigt werden.

Die Situation für Porphyrie-Patientinnen bezüglich Schwangerschaften stellte sich mit lediglich vier Patientinnen, die im Verlauf einer Schwangerschaft einen Schub entwickelten (31 dokumentierte Schwangerschaften), in unserem Kollektiv relativ positiv dar.

Die Auswertung der Enzymaktivitäten zeigte, dass die Ausprägung der Einschränkung keinen Rückschluss auf die Krankheitsaktivität erlaubt. Außerdem konnte keine Korrelation von Fluoreszenztest-Ergebnissen und Enzymaktivitäten gezeigt werden.

Mit **17 %** aller molekulargenetisch untersuchten Patienten aus unterschiedlichen Familien war die Mutation **p.Gly111Arg** die häufigste im Münchner Patientenkollektiv. Derselbe Mutationshotspot wurde bereits von Cerbino et al. für ein argentinisches Patientenkollektiv beschrieben.

Bei den fünf Patienten mit PV traten zwei Mutationen im PPOX-Gen (p.Arg59Trp und c.1082insC) bei je zwei Patienten auf, eine weitere Mutation wurde nur bei einem Patienten festgestellt. Die Mutation p.Arg59Trp ist in Südafrika endemisch.

Mutationsspezifische signifikante Unterschiede in der Ausprägung der Einschränkung der Enzymaktivität ließen sich nicht nachweisen.

Die subjektiven Einschränkungen in der Lebensqualität von Porphyrie-Patienten variierten interindividuell stark.

Besonders Erschöpfungszustände scheinen von den Patienten als beeinträchtigend erfahren zu werden. Sie wurden noch vor Schmerzen am häufigsten als am stärksten beeinträchtigendes Symptom angegeben.

Patienten, die zeitweise bzw. in manchen Fällen auch auf Dauer unter Lähmungen litten, waren, wie zu erwarten, besonders in ihrer Selbstversorgungs-Fähigkeit limitiert.

Auch berufliche Einschränkungen spielten eine Rolle als belastende Faktoren. Dies unterstreicht noch einmal die Bedeutung des sozialmedizinischen Aspekts.

Insbesondere die psychische Belastung durch die Erkrankung spielt für viele Patienten eine wichtige Rolle und sollte daher nicht unterschätzt und von den behandelnden Ärzten berücksichtigt werden. Bereits ein größeres Verständnis und Wissen über ihre Erkrankung könnte eine große Entlastung für die Betroffenen bedeuten, die sich oft allein und unverstanden fühlen.

Durch diese Arbeit werden die besonderen Schwierigkeiten, die mit der AIP und ihren unterschiedlichen Verlaufsformen einhergehen, deutlich gemacht, und so hoffentlich für die Zukunft ein noch besseres Eingehen auf die Patienten und ihre speziellen medizinischen Bedürfnisse möglich.

7. Literaturverzeichnis

Aronson, J. K. (2006). Rare diseases and orphan drugs. *British journal of clinical pharmacology*, 61(3), 243-245.

D'Avola, D., López-Franco, E., Sangro, B., Pañeda, A., Grossios, N., Gil-Farina, I., Benito, A., Twisk, J., Paz, M., Ruiz, J., Petry, H., Harper, P., Enríquez de Salamanca, R., Fontanellas, A., Prieto, J., González-Aseguinolaza, G., & Schmidt, M. (2016). Phase I open label liver-directed gene therapy clinical trial for acute intermittent porphyria. *Journal of hepatology*, 65(4), 776-783.

Besur, S., Schmeltzer, P., & Bonkovsky, H. L. (2015). Acute porphyrias. *The Journal of emergency medicine*, 49(3), 305-312.

Bissell, D. M., Anderson, K. E., & Bonkovsky, H. L. (2017). Porphyria. *New England Journal of Medicine*, 377(9), 862-872.

Bissell, D. M., Lai, J. C., Meister, R. K., & Blanc, P. D. (2015). Role of delta-aminolevulinic acid in the symptoms of acute porphyria. *The American journal of medicine*, 128(3), 313-317.

Bjersing, L., Andersson, C., & Lithner, F. (1996). Hepatocellular carcinoma in patients from northern Sweden with acute intermittent porphyria: morphology and mutations. *Cancer Epidemiology and Prevention Biomarkers*, 5(5), 393-397.

Bolia, R., Srivastava, A., Poddar, U., & Yachha, S. K. (2016). Acute intermittent porphyria: a missed diagnosis in pre-pubertal children with recurrent abdominal pain. *Tropical Gastroenterology*, 36(4), 263-266.

Bonkovsky, H. L., Guo, J. T., Hou, W., Li, T., Narang, T., & Thapar, M. (2013). Porphyrin and heme metabolism and the porphyrias. *Comprehensive Physiology*, 3(1), 365-401.

Bonkovsky, H. L., Maddukuri, V. C., Yazici, C., Anderson, K. E., Bissell, D. M., Bloomer, J. R., Phillips, J. D., Naik, H., Peter, I., Baillargeon, G., Gandolfo, L., Light, C., Bishop, D., Desnick, R., & Bossi, K. (2014). Acute porphyrias in the USA: features of 108 subjects from porphyrias consortium. *The American journal of medicine*, 127(12), 1233-1241.

von Brasch, L., Zang, C., Haverkamp, T., Schlechte, H., Heckers, H., & Petrides, P. E. (2004). Molecular analysis of acute intermittent porphyria: mutation screening in 20 patients in Germany reveals 11 novel mutations. *Blood Cells, Molecules, and Diseases*, 32(2), 309-314.

von Brasch, L. (2006). *Genanalyse bei Patienten mit Akuter Intermittierender Porphyrie* (Doctoral dissertation, Freie Universität Berlin).

Bylesjö, I., Wikberg, A., & Andersson, C. (2009). Clinical aspects of acute intermittent porphyria in Northern Sweden: a population-based study. *Scandinavian journal of clinical and laboratory investigation*, 69(5), 612-618.

Cerbino, G. N., Gerez, E. N., Varela, L. S., Melito, V. A., Parera, V. E., Batlle, A., & Rossetti, M. V. (2015). Acute intermittent porphyria in Argentina: an update. *BioMed research international*, 2015, Article ID 946387.

Chen, B., Solis-Villa, C., Hakenberg, J., Qiao, W., Srinivasan, R. R., Yasuda, M., Balwani, M., Doheny, D., Peter, I., Chen, R & Desnick, R. J. (2016). Acute intermittent porphyria: predicted pathogenicity of HMBS variants indicates extremely low penetrance of the autosomal dominant disease. *Human mutation*, 37(11), 1215-1222.

Dowman, J. K., Gunson, B. K., Mirza, D. F., Bramhall, S. R., Badminton, M. N., & Newsome, P. N. (2012). Liver transplantation for acute intermittent porphyria is complicated by a high rate of hepatic artery thrombosis. *Liver Transplantation*, 18(2), 195-200.

Dragneva, S., Szyszkka-Niagolov, M., Ivanova, A., Mateva, L., Izumi, R., Aoki, Y., & Matsubara, Y. (2014). Seven Novel Mutations in Bulgarian Patients with Acute

Hepatic Porphyrrias (AHP). In *JIMD Reports Volume 16* (pp. 57-64). Springer Berlin Heidelberg.

von und zu Fraunberg, M., Pischik, E., Udd, L., & Kauppinen, R. (2005). Clinical and biochemical characteristics and genotype-phenotype correlation in 143 Finnish and Russian patients with acute intermittent porphyria. *Medicine*, 84(1), 35-47.

Grandchamp, B., Verneuil, H., Beaumont, C., Chretien, S., Walter, O., & Nordmann, Y. (1987). Tissue-specific expression of porphobilinogen deaminase. *The FEBS Journal*, 162(1), 105-110.

Herrero, C., Badenas, C., Aguilera, P., & To-Figueras, J. (2015). Acute intermittent porphyria: Long-term follow up of 35 patients. *Medicina Clínica (English Edition)*, 145(8), 332-337.

Hift, R. J., & Meissner, P. N. (2005). An analysis of 112 acute porphyric attacks in Cape Town, South Africa: evidence that acute intermittent porphyria and variegate porphyria differ in susceptibility and severity. *Medicine*, 84(1), 48-60.

Hift, R. J., Peters, T. J., & Meissner, P. N. (2011). A review of the clinical presentation, natural history and inheritance of variegate porphyria: its implausibility as the source of the 'Royal Malady'. *Journal of clinical pathology*, 65(3), 200-205.

Hrdinka, M., Puy, H., & Martasek, P. (2006). May 2006 update in porphobilinogen deaminase gene polymorphisms and mutations causing acute intermittent porphyria. Comparison with the situation in Slavic population. *Physiological research*, 55, S119.

Jiménez-Monreal, A. M., Murcia, M., Gómez-Murcia, V., del Mar Bibiloni, M., Pons, A., Tur, J. A., & Martínez-Tomé, M. (2015). Anthropometric and Quality-of-Life Parameters in Acute Intermittent Porphyria Patients. *Medicine*, 94(30), e1023.

Kaur, M. D., Hazarika, N., Saraswat, N., & Sood, R. (2015). Acute intermittent porphyria: Diagnostic dilemma and treatment options. *Journal of anaesthesiology, clinical pharmacology*, 31(3), 407-408.

- Kühnel, A., Gross, U., & Doss, M. O. (2000). Hereditary coproporphyria in Germany: clinical-biochemical studies in 53 patients. *Clinical biochemistry*, 33(6), 465-473.
- Kunitz, O., & Frank, J. (2001). Anästhesiologisches Management bei Patienten mit akuten Porphyrrien. *Der Anaesthetist*, 50(12), 957-969.
- Maramattom, B. V., Zaldivar, R. A., Glynn, S. M., Eggers, S. D., & Wijdicks, E. F. (2005). Acute intermittent porphyria presenting as a diffuse encephalopathy. *Annals of neurology*, 57(4), 581-584.
- Marsden, J. T., & Rees, D. C. (2010). A retrospective analysis of outcome of pregnancy in patients with acute porphyria. *Journal of inherited metabolic disease*, 33(5), 591-596.
- Meissner, P. N., Corrigall, A. V., & Hift, R. (2012). Fifty years of porphyria at the University of Cape Town. *SAMJ: South African Medical Journal*, 102(6), 422-426.
- Méndez, M., Granata, B. X., Jiménez, M. J. M., Parera, V. E., Batlle, A., de Salamanca, R. E., & Rossetti, M. V. (2011). Functional Characterization of Five Protoporphyrinogen oxidase Missense Mutations Found in Argentinean Variegate Porphyria Patients. In *JIMD Reports-Case and Research Reports*, 2012/1 (pp. 91-97). Springer Berlin Heidelberg.
- Millward, L. M., Kelly, P., Deacon, A., Senior, V., & Peters, T. J. (2001). Self-rated psychosocial consequences and quality of life in the acute porphyrias. *Journal of inherited metabolic disease*, 24(7), 733-747.
- Müller, M., Blum, H.E., & Petrides, P. E. (2014). Porphyrine–Synthese und Abbau. In *Löffler/Petrides Biochemie und Pathobiochemie*, 09. Auflage, (pp. 379-391). Springer Berlin Heidelberg.
- Mustajoki, P. (1981). Normal erythrocyte uroporphyrinogen I synthase in a kindred with acute intermittent porphyria. *Ann Intern Med*, 95(2), 162-166.

Nishimura, K., Taketani, S., & Inokuchi, H. (1995). Cloning of a human cDNA for protoporphyrinogen oxidase by complementation in vivo of a hemG mutant of *Escherichia coli*. *Journal of Biological Chemistry*, 270(14), 8076-8080.

Nordmann, Y., Puy, H., Da Silva, V., Simonin, S., Robreau, A. M., Bonaiti, C., Phung, L. N., & Deybach, J. C. (1997). Acute intermittent porphyria: prevalence of mutations in the porphobilinogen deaminase gene in blood donors in France. *Journal of internal medicine*, 242(3), 213-217.

Norman, R. J., Miller, J., Millar, R. P., & Joubert, S. M. (1988). Treatment of menstrually induced acute intermittent porphyria by a long-acting gonadotrophin-releasing hormone agonist (D Trp6-Pro9 N ethylamide) LHRH. Case report. *BJOG: An International Journal of Obstetrics & Gynaecology*, 95(2), 192-194.

Petrides, P. E. (1997). Die akute intermittierende Porphyrie. *Deutsches Ärzteblatt-Ärztliche Mitteilungen-Ausgabe A*, 94(50), 3407-3411.

Petrides, P. E. (1998). Acute intermittent porphyria: mutation analysis and identification of gene carriers in a German kindred by PCR-DGGE analysis. *Skin Pharmacology and Physiology*, 11(6), 374-380.

Petrides, P. E. (2000). Akute intermittierende Porphyrie. In: Ganten D., Ruckpaul K. (Hrsg.) *Monogen bedingte Erbkrankheiten 1* (pp. 442-453). Springer Berlin Heidelberg.

Petrides, P. E., Stölzel, U., Stauch, T., Kehl, F., Haverkamp, T., Frank, J. (2015). Die akuten Porphyrien (Eine Informationsbroschüre für Ärzte) (4. Auflage). Eigenverlag, München. (Einsichtnahme über Porphyrie-Zentrum München bzw. Orphan Europe Ulm).

Petrides, P. E. (2016). Akute Porphyrien. *Connexi*, Konferenzmagazin, 01-2016 (pp. 34-35).

Pierach, C. A., Cardinal, R., Bossenmaier, I., & Watson, C. J. (1977). Comparison of the Hoesch and the Watson-Schwartz tests for urinary porphobilinogen. *Clinical chemistry*, 23(9), 1666-1668.

Pischik, E., & Kauppinen, R. (2009). Neurological manifestations of acute intermittent porphyria. *Cell Mol Biol (Noisy-le-grand)*, 55(1), 72-83.

Pischik, E., & Kauppinen, R. (2015). An update of clinical management of acute intermittent porphyria. *The application of clinical genetics*, 8, 201-214.

Poh-Fitzpatrick, M. B., & Lamola, A. A. (1976). Direct spectrofluorometry of diluted erythrocytes and plasma: a rapid diagnostic method in primary and secondary porphyrinemias. *The Journal of laboratory and clinical medicine*, 87(2), 362-370.

Poh-Fitzpatrick, M. B., Lamola, A. A., Zalar, G. L., Weinstein, M., Doleiden, F., & Freeman, M. (1977). Comparative Study of Protoporphyrins in Erythropoietic Protoporphyria and Griseofulvin-Induced Murine Protoporphyria: Binding Affinities, Distribution and Fluorescence Spectra in various Blood Fractions. *Journal of Clinical Investigation*, 60(2), 380-389.

Puy, H., Deybach, J. C., Lamoril, J., Robreau, A. M., Da Silva, V., Gouya, L., Grandchamp, B., & Nordmann, Y. (1997). Molecular epidemiology and diagnosis of PBG deaminase gene defects in acute intermittent porphyria. *The American Journal of Human Genetics*, 60(6), 1373-1383.

Sahu, M. T., Rajaram, S., Saxena, A. K., Goel, N., & Ghumman, S. (2006). Medical termination of pregnancy in acute intermittent porphyria. *Gynecologic and obstetric investigation*, 62(1), 38-40.

Sardh, E., Gouya, L., Bloomer, J., Balwani, M., Bissell, D., Rees, D. C., Desnick, R. J. et al. (2017). Explore: A Prospective, Multinational Natural History Study of Patients with Acute Hepatic Porphyrins (AHP) with Recurrent Attacks. *Blood*, 130(Suppl 1), 2211.

Sardh, E., Wahlin, S., Björnstedt, M., Harper, P., & Andersson, D. E. (2013). High risk of primary liver cancer in a cohort of 179 patients with Acute Hepatic Porphyrria. *Journal of inherited metabolic disease*, 36(6), 1063-1071.

Schneider-Yin, X., Harms, J., & Minder, E. I. (2009). Porphyrria in Switzerland, 15 years experience. *Swiss medical weekly*, 139(13), 198-206.

Schneider-Yin, X., Hergersberg, M., Schuurmans, M. M., Gregor, A., & Minder, E. I. (2004). Mutation hotspots in the human porphobilinogen deaminase gene: Recurrent mutations G111R and R173Q occurring at CpG motifs. *Journal of inherited metabolic disease*, 27(5), 625-631.

Singal, A. K., Parker, C., Bowden, C., Thapar, M., Liu, L., & McGuire, B. M. (2014). Liver transplantation in the management of porphyria. *Hepatology*, 60(3), 1082-1089.

Taketani, S., Inazawa, J., Abe, T., Furukawa, T., Kohno, H., Tokunaga, R., Nishimura, K., & Inokuchi, H. (1995). The human protoporphyrinogen oxidase gene (PPOX): organization and location to chromosome 1. *Genomics*, 29(3), 698-703.

Tollånes, M. C., Aarsand, A. K., & Sandberg, S. (2011). Excess risk of adverse pregnancy outcomes in women with porphyria: a population-based cohort study. *Journal of inherited metabolic disease*, 34(1), 217-223.

Wikberg, A., Jansson, L., & Lithner, F. (2000). Women's experience of suffering repeated severe attacks of acute intermittent porphyria. *Journal of advanced nursing*, 32(6), 1348-1355.

Yasuda, M., Gan, L., Chen, B., Kadirvel, S., Yu, C., Phillips, J. D., New, M. I., Liebow, A., Fitzgerald, K., Querbes, W., & Desnick, R. J. (2014). RNAi-mediated silencing of hepatic Alas1 effectively prevents and treats the induced acute attacks in acute intermittent porphyria mice. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 111(21), 7777-7782.

8. Eigene Veröffentlichungen

Poster:

Düsseldorf, Internationales Porphyriemeeting (2015):

Bronisch, O., Stauch, Th., Haverkamp, Th, Beykirch, M., Petrides, P.E.

Acute Intermittent Porphyria in Germany: Interim analysis of 45 patients from a single institution (Munich Registry)

Originalarbeiten:

Bronisch, O., Stauch, Th, Haverkamp, Th, Beykirch, M., Petrides, P.E. Acute Porphyrias – A monocentric study (EPNET-Center Munich) of the biochemical, molecular genetic and clinical data of 62 probands, manuscript in preparation

Haverkamp, Th., Bronisch, O., Knösel, Th., Weichert, W., Stauch, Th, Beykirch, M., Petrides, P.E.; Heterogeneous molecular behaviour in liver tumors of two patients with acute intermittent porphyria, manuscript in preparation

Übersichtsarbeiten:

Bronisch, O., Beykirch, M. & Petrides, P.E. (2016). Akute Porphyrien - Update zu Diagnose und Therapie. Info *Onkologie & Hämatologie* 2016; Vol.4 Nr.2, S.16-19

9. Abkürzungsverzeichnis

AIP akute intermittierende Porphyrie

δ-ALA δ-Aminolävulinsäure

δ-ALAS δ-Aminolävulinsäure-Synthase

GnRH Gonadotropin-Releasing-Hormon

HKP hereditäre Koproporphyrinurie

KPOX Koproporphyrinogen-Oxidase

PBG Porphobilinogen

PV Porphyria Variegata

10. Danksagungen

Ich möchte allen Patienten danken. Sie haben mir durch Gespräche und durch die Bearbeitung der Fragebögen sehr dabei geholfen, ein besseres Verständnis für das Krankheitsbild zu entwickeln.

Mein besonderer Dank gilt meinem Doktorvater Professor Petro E. Petrides. Seine Begeisterung für die Medizin, sein besonderes Interesse am Krankheitsbild der Porphyrrie, vor allem aber sein Engagement für jeden einzelnen Patienten waren und sind ein großes Vorbild für mich. Ohne seine Unterstützung, seine Nachsicht und seine Motivation wäre diese Arbeit nicht denkbar.

Die freundschaftliche Atmosphäre in der Praxis und die Hilfsbereitschaft, die ich hier erfahren habe, werde ich in bester Erinnerung behalten. Sie haben diese Zeit für mich geprägt. Dafür möchte ich mich ganz herzlich bei Dr. Maria Beykirch bedanken. Danke auch an Zahra Obermeier, Stephanie Pacher und Lisa Schneberger.

Vielen Dank für den wichtigen Beitrag von Dr. Thomas Haverkamp, der die molekulargenetischen Untersuchungen durchgeführt hat.

Ebenfalls bedanken möchte ich mich bei Herrn Dr. Thomas Stauch, dessen biochemische Analysen und die Erläuterung der Methoden die Basis für einen wesentlichen Teil meiner Arbeit bilden.

Bedanken möchte ich mich auch bei meinen Eltern Petra und Christian Bronisch und meinem Bruder, Felix Bronisch, auf deren uneingeschränkte Unterstützung ich mich verlassen konnte und kann und die mich immer wieder ermuntert haben.

Danke auch an meine Freunde.

Eidesstattliche Versicherung

Ich erkläre hiermit an Eides statt, dass ich die vorliegende Dissertation mit dem Thema *„Akute Porphyrrien - eine monozentrische Langzeitanalyse der biochemischen, molekulargenetischen und klinischen Daten von 62 Betroffenen“* selbständig verfasst, mich außer der angegebenen keiner weiteren Hilfsmittel bedient und alle Erkenntnisse, die aus dem Schrifttum ganz oder annähernd übernommen sind, als solche kenntlich gemacht und nach ihrer Herkunft unter Bezeichnung der Fundstelle einzeln nachgewiesen habe.

Ich erkläre des Weiteren, dass die hier vorgelegte Dissertation nicht in gleicher oder in ähnlicher Form bei einer anderen Stelle zur Erlangung eines akademischen Grades eingereicht wurde.

München, 8.6.2020

Ort, Datum

Olivia Bronisch

Olivia Bronisch